

**Untersuchungen zur Wertigkeit der
Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) für die
Therapiekontrolle bei Hämostasestörungen
kardiochirurgischer Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Schiller - Universität Jena**

von Cindy Hönemann geb. Macholdt
geboren am 21. März 1984 in Eisenach

Gutachter

- 1. PD Dr. med. W. Lösche**
- 2. Prof. Dr. med. D. Barz**
- 3. Prof. Dr. med. A. Spahn**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.03.2009

Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

ACT	aktivierte Clotting Time
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure, Aspirin
AT III	Antithrombin III
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CRP	C - reaktives Protein
CFR	Clot Formation Rate
CFT	Clot Formation Time
CT	Clotting Time
EK	Erythrozytenkonzentrat
ExTEM	extrinsisch aktiviertes Rotaionsthrombelastogramm
F	Faktor
FFP	fresh frozen plasma, gefrorenes Frischplasma
FibTEM	Thrombozyten-inhibiertes Rotationsthrombelastogramm
Hb	Hämoglobin
HEPES	N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure
HES	Hydroxyethylstärke
Hk	Hämatokrit
HLM	Herzlungenmaschine
IE	internationale Einheiten
i.v.	intravenös
InTEM	intrinsisch aktiviertes Rotationsthrombelastogramm
KE	Klappenersatz
KG	Körpergewicht

KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MCF	Maximum Clot Firmness
MP	Mess(zeit)punkt
n	Anzahl der Messwerte/Patienten
n. s.	nicht signifikant
OR	Odds Ratio
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
p.o.	per os
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
ROTEM	Rotationsthrombelastometrie
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEG	Thrombelastogramm
TK	Thrombozytenkonzentrat

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung.....	3
2.1. Gerinnungsproblematik in der Herzchirurgie.....	3
2.2. Thrombelastographie und Rotationsthrombelastometrie	4
3. Zielstellung	7
4. Material und Methoden	8
4.1. Patienten.....	8
4.2. Studienbeschreibung	9
4.3. Material	11
4.4. Geräte und Software.....	11
4.5. Methoden.....	12
Die Tests.....	14
Die Parameter	15
4.6. Bestimmung weiterer Laborparameter	16
4.7. Klinikinterne Standards	17
4.7.1. Narkoseführung	17
4.7.2. Perioperatives Gerinnungsmanagement	18
4.7.3. Operative Maßnahmen und Herzlungenmaschine	19
4.8. Statistische Auswertung.....	20
5. Ergebnisse.....	21
5.1. Patientencharakteristik.....	21
5.2. Verlauf der ROTEM - Parameter	23
5.2.1. InTEM	23
5.2.2. ExTEM.....	24
5.2.3. FibTEM.....	26
5.3. Häufigkeit pathologischer Werte	27
5.4. ROTEM und intra - sowie postoperative Blutverluste.....	29
5.4.1. Intraoperativer Blutverlust.....	29
5.4.2. Intraoperative Transfusion	29
5.4.3. Postoperative Transfusion	36
5.4.4. Postoperativer Blutverlust.....	37
5.5. Epidemiologische Daten und ihr Einfluss auf die ROTEM - Werte	39
5.5.1. Alter und Geschlecht des Patienten und seine ROTEM - Werte.....	39
5.5.2. OP - Zeiten und ROTEM	40
5.6. Risikofaktoren als Ursache für Atherosklerose	40
5.6.1. Risikofaktoren und entsprechende Therapie	41
5.6.2. PaVK und ROTEM.....	42
5.7. ROTEM und Laborwerte	43
5.7.1. ROTEM und Blutbildwerte	43
5.7.2. ROTEM und C - reaktives Protein	44
5.7.3. ROTEM und Leukozytenzahl	45
5.7.4. ROTEM und cardiales Troponin I	46
5.8. Einfluss von gerinnungswirksamen Medikamenten	47
5.9. Effekte einer Transfusion auf ROTEM - Parameter	48

5.9.1.	Transfusionsbedingte Veränderungen in ROTEM	48
5.9.2.	Individuelle Patientenwerte und Transfusionen	50
5.10.	Fallbeispiel eines Patienten mit Hyperfibrinolyse	55
6.	Diskussion.....	56
6.1.	Verlauf der ROTEM - Parameter	58
6.2.	Prädiktive Wertigkeit des ROTEM für Blutverluste	59
6.3.	Risikofaktoren für Atherosklerose	63
6.4.	Einfluss gerinnungswirksamer Medikamente	65
6.5.	Transfusionen und ROTEM	67
7.	Schlussfolgerung.....	71
8.	Literaturverzeichnis	72
9.	Erklärung	78
10.	Danksagung	79
11.	Lebenslauf.....	80
	Wissenschaftliche Publikationen und Vorträge	81

1. Zusammenfassung

Postoperative Hämorrhagien sind ein alltägliches Problem in der Herzchirurgie und meist multifaktoriell bedingt. Nicht zuletzt durch den Einsatz der Herzlungenmaschine werden Blutungskomplikationen hervorgerufen. Für eine kausale und effektive Therapie ist die Feststellung der Blutungsursache unerlässlich. In den vergangenen Jahren hat sich die Rotationsthembelastometrie (ROTEM) zunehmend in der Diagnostik von Hämostasesstörungen etabliert. In dieser prospektiven, klinischen Studie wurde untersucht, ob die Parameter des ROTEM[®] - Vollblut - Hämostasesystems mit dem intra - und postoperativen Blutverlust korreliert werden können und ob die Methodik zur Therapiekontrolle geeignet ist. Für die vorliegende Arbeit wurden 82 kardiochirurgische Patienten beobachtet, die mindestens 45 Minuten an eine Herzlungenmaschine angeschlossen waren. Die ROTEM - Messungen erfolgten jeweils innerhalb von 10 Minuten nach der Blutentnahme im Operationstrakt. Neben dem intra - und postoperativen Blutverlust wurden epidemiologische Daten, prä - und postoperative Laborwerte sowie die medikamentöse Therapie der Patienten erfasst. Eine perioperative Verlaufskontrolle der hämostatischen Aktivität in ROTEM wurde durchgeführt, um den Zeitpunkt und die Ursache für intraoperative Veränderungen aufzudecken.

Es konnte gezeigt werden, dass ROTEM eine „point - of - care“ - Methode zur frühzeitigen Erkennung von Risikopatienten für hohe Blutverluste während sowie nach der Operation darstellt. Erhöhte präoperative hämostatische Aktivität, zu erkennen an pathologisch hohen Werten der Maximalen Clot Firmness (MCF) und Clot Formation Rate (CFR) sowie niedriger Clotting Time (CT) und Clot Formation Time (CFT), stellte dabei erstaunlicherweise einen Risikofaktor für hohe intraoperative Blutverluste dar. Dieser Zusammenhang wurde vor allem bei Patienten mit mutmaßlich atherosklerotisch veränderten Gefäßen beobachtet. Sie wiesen Anzeichen für eine akute - Phase - Reaktion, etwa erhöhte präoperative Fibrinogenwerte und hohe Werte des C - reaktiven Proteins, auf. Nicht hämostaseologische Defizite sondern schwierig zu adaptierende Gefäße könnten also die Ursache für erhöhte intraoperative Blutverluste und damit Transfusionsbedarf sein. Ein erhöhter postoperativer Blutverlust dagegen wird höchstwahrscheinlich durch Gerinnungsstörungen verursacht.

Eine Grenze der Methode war der Nachweis präoperativ eingenommener Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) durch veränderte ROTEM - Werte. Patienten mit TAH erhielten jedoch intraoperativ häufiger Transfusionen. Die intraoperative Gabe von Blut - und Plasmaprodukten hatte einen deutlichen Effekt auf die Messwerte. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Erythrozytenkonzentraten die hämostatische Aktivität in ROTEM verschlechtert. Sie sind vermutlich Ursache einer Verdünnungs-koagulopathie. Thrombozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma hingegen ziehen positive Effekte auf ROTEM - Werte nach sich. Weitere Studien sollen zeigen, dass ROTEM bei der Indikationsstellung zu speziellen Bluttransfusionen und Faktorengaben im Einzelfall hilfreich ist. Außerdem bleibt zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem postoperativen Anstieg des kardialen Troponin I und der MCF mit Spätkomplikationen wie Reinfarkt, Reokklusion der Bypässe oder thrombotischen Ereignissen besteht.

2. Einleitung

2.1. Gerinnungsproblematik in der Herzchirurgie

In Deutschland werden jährlich etwa einhunderttausend Patienten am offenen Herzen operiert (Gummert et al. 2007). Dazu ist eine Herzlungenmaschine (HLM) sowie die künstliche Oxygenierung des Blutes notwendig. Derartige Eingriffe sind indiziert bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) durch Verengungen der Herzkranzgefäße, bei Patienten mit Herzklappenfehlern oder angeborenen Fehlbildungen wie Septumdefekten. Etwa 70 Tausend deutsche Patienten erhalten jährlich bei Herzoperationen mindestens einen Venenbypass. Der Einsatz der Herzlungenmaschine (siehe Abbildung 1) wurde 1953 erstmals beschrieben. Sie ermöglicht die Stilllegung des schlagenden Herzens und damit die Schaffung besserer Operationsbedingungen.

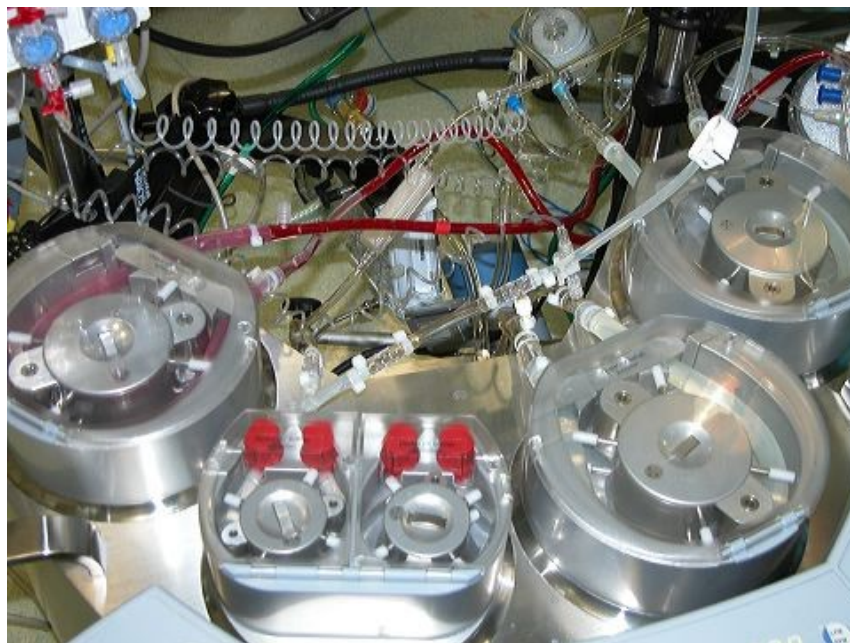


Abb. 1: Pumpen der Herzlungenmaschine

Trotz moderner routinierter Operationstechniken sind perioperative Gerinnungsstörungen in der Herzchirurgie ein häufiges klinisches Problem, was laut Hartmann et al. bei etwa 20 % aller kardiochirurgischer Patienten auftritt (Hartmann et al. 2006). Durchschnittlich erhält jeder der Patienten, die an der HLM operiert werden, 3,8 Blutkonserven wie Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP), um perioperative Blutverluste auszugleichen (Drews et al. 2006).

Ein erhöhter postoperativer Blutverlust ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen (Karkouti et al. 2004). Die Koagulopathien sind multifaktorieller Genese und zum Teil auch chirurgisch bedingt (Parparella et al. 2004)

Verbrauchs- und Verdünnungskoagulopathien (Fries et al. 2006, Innerhofer et al. 2006), die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, dem Komplementsystem und der akuten Phase beispielsweise durch die Fremdoberflächen der HLM (Woodman et al. 1990, Hartmann et al. 2006, Nydegger et al. 2006) sowie die Hypothermie-induzierte Verlangsamung der Gerinnungsaktivierung sind nur einige der Ursachen für mögliche postoperative Hämorrhagien.

Gerinnungshemmende Medikamente werden kardiochirurgischen Patienten präoperativ verabreicht, um thrombotische Ereignisse und andere Spätkomplikationen zu vermeiden. Außerdem wird der Gerinnung des Blutes (Clotting) in den Schläuchen der HLM durch eine unmittelbar vor dem Anfahren der Maschine verabreichte Vollheparinisierung entgegengewirkt. Seit 50 Jahren ist ausschließlich Heparin für die Antikoagulation während der HLM zugelassen und die Aufhebung seiner Wirkung mit Protamin damit verbunden. Die Einführung des Antifibrinolytikums Aprotinin im Jahre 1994, der Einsatz von rekombinanten Gerinnungsfaktoren sowie humanen Blutbestandteilen wie Antithrombin III, Thrombozytenkonzentraten etc. erfordern neue Monitoringsysteme und Gerinnungsmanagements (Despotis et al. 1999). Es wird insbesondere nach Messmethoden gesucht, die das individuelle Blutungsrisiko vorhersagen.

2.2. Thrombelastographie und Rotationsthrombelastometrie

Professor Hartert aus Heidelberg entwickelte bereits während des Zweiten Weltkrieges die Methode der Thrombelastographie (Hartert et al. 1948). In Anlehnung daran wird in amerikanischen Publikationen heute noch die Abkürzung TEG verwendet. Mitte der neunziger Jahre wurde das Prinzip in München weiterentwickelt und patentrechtlich unter dem Namen Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) geschützt (Calatzis et al. 2005).

Prinzip

Eine Vollblutprobe wird mittels automatischer Pipette in eine Küvette gebracht, die fest im Küvettenhalter fixiert ist. Anschließend wird dieser über die Führungsstäbe auf den am Messkanal aufgesetzten Stempel geschoben. Der zylindrische Stempel auf der von einem Kugellager geführten Achse rotiert mittels einer Feder um einen Winkel von $4,75^\circ$ nach rechts und links. Ein lichtempfindlicher CCD (charge - coupled device) - Zeilensensor ermittelt über einen am oberen Ende der Achse angebrachten Spiegel die Auslenkung des Strahls einer Dioden - Lichtquelle (Schema siehe Abbildung 2). Die Auslenkung des Stempels wird mit wachsender Festigkeit des Gerinnsels zwischen Stempel und Küvette fortschreitend eingeschränkt. Diese Bewegung wird in Echtzeit in eine Amplitude umgerechnet und vom angeschlossenen Computer als eine ROTEM - Kurve aufgezeichnet. Der Graph ist aus historischen Gründen seit Hartert doppelseitig.

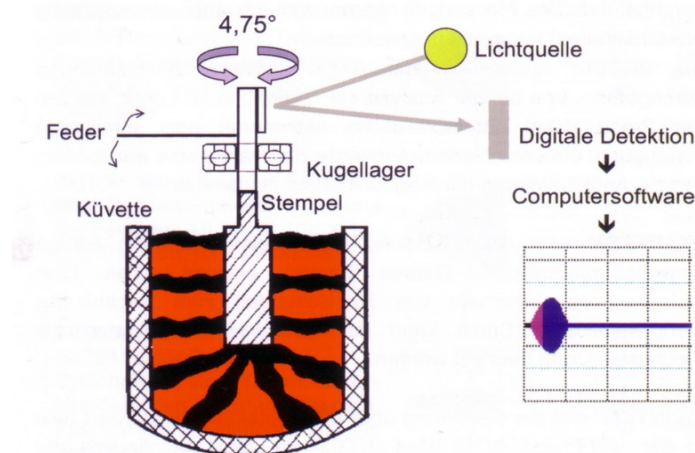


Abb. 2: Prinzip der ROTEM - Analyse

In der Literatur sind widersprüchliche Aussagen über die diagnostische Wertigkeit des ROTEM / TEG (Thrombelastographie) zu finden: Zahlreiche Autoren sprachen der Methode eine hohe Sensitivität zu (Hobson et al. 2006, Essell et al. 1993, Spiess et al. 1995, Vorweg et al. 2002). Dagegen konnten beispielsweise Cherng et al. sowie Camenzind et al. keine höhere prädiktive Wertigkeit des TEG gegenüber den Standardmethoden aufzeigen (Camenzind et al. 2000, Cherng et al. 1998). Mike Reinhöfer befasste sich in seiner Dissertation (Reinhöfer et al. 2007) erneut mit der diagnostischen Wertigkeit des ROTEM bei Patienten mit

kardiopulmonalem Bypass. Seine Daten ließen darauf schließen, dass vor allem die postoperativen ROTEM - Parameter gut mit dem postoperativen Blutverlust korrelierten und signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit höherem und niedrigerem Blutverlust bestanden (Reinhöfer et al. 2008).

Seit dem Abschluss der Messungen für Reinhöfers Studie 2006 wurde am Universitätsklinikum der Friedrich - Schiller - Universität Jena das kardiochirurgische Regime durch einen Wechsel der Klinikleitung geändert. Deshalb wurde die Fragestellung der Korrelation von postoperativem Blutverlust mit ROTEM - Werten erneut aufgegriffen.

Es wurden für diese Studie 515 Blutentnahmen gemacht und 1312 Tests mit ROTEM durchgeführt.

3. Zielstellung

Zur Analyse intraoperativer Veränderungen der ROTEM - Werte sollen perioperative Messungen durchgeführt und in einer prospektiven klinischen Studie ausgewertet werden. Die Wertigkeit der Rotationsthrombelastometrie für das Monitoring der intraoperativen Therapie mit Blut - und Plasmaprodukten soll untersucht werden.

Wie bereits in der Dissertation von Mike Reinhöfer (Reinhöfer et al. 2007) dargestellt wurde, ist ROTEM dazu in der Lage, Hämostasestörungen bei Patienten mit kardiopulmonalem Bypass zu detektieren. Ziel der vorliegenden Studie soll es sein,

1. einen Zusammenhang zwischen ROTEM - Werten und intra - sowie postoperativem Blutverlust zu suchen, um zukünftig Risikopatienten detektieren zu können (case - finding).

Und

2. soll untersucht werden, ob intraoperative Hämotherapien (in Form von EK, TK und FFP) einen Einfluss auf ROTEM - Werte haben.

Dies könnte in Zukunft dazu dienen, das Therapiemanagement zu verbessern und ein Transfusionsprotokoll zu erstellen, welches sich an ROTEM - Werten orientiert.

Das Universitätsklinikum Jena sieht vor, ROTEM in naher Zukunft als *point - of - care* - Analyse im OP - Trakt einzusetzen.

4. Material und Methoden

4.1. Patienten

Im Zeitraum von März bis September 2006 wurden 82 volljährige Patienten der Klinik für Herz - und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Jena in die Studie eingeschlossen. Sie gaben nach eingehender Aufklärung über den Inhalt der Studie ihr schriftliches Einverständnis zu regelmäßigen Blutentnahmen bei ihrer am Folgetag geplanten Herzoperation. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 67,8 Jahren; es handelte sich um 32 Frauen und 50 Männer. Entsprechend der Hauptdiagnosen verteilten sich die Operationsarten auf: 42 Bypass - OPs, 15 Bypass-Operationen mit Klappenersatz bzw. -rekonstruktion, neun Aortenklappenersatzoperationen, drei Mitralklappenersatz, drei kombinierte Klappenersatzoperationen, eine Myxomextirpation, einen Trikuspidalklappenersatz und acht Kombinationsoperationen mit anderen Eingriffen (Vorhofablation oder Rekonstruktion der Arteria carotis interna). Die überwiegende Mehrheit der Patienten wurde nach der ASA (American Society of Anaesthesiology) - Klassifikation in die Kategorie 3 eingeteilt. Bei jeder Operation wurden die Patienten mindestens 45 Minuten an eine Herzlungenmaschine angeschlossen. Da täglich in drei OP - Sälen parallel Herzoperationen stattfanden, erfolgte die Auswahl des jeweiligen Patienten zufällig. Ausschlusskriterien waren ein Patientenalter unter 18 Jahren und das fehlende schriftliche Einverständnis des Probanden. Am Aufnahmetag, zumeist am Vortag des Operationstermines, wurden alle erhobenen Laborparameter des Patienten sowie am Operationstag das erste Labor auf der Intensivstation aus dem SAP - Programm (SAP AG, Systemanalyse und Programmentwicklung, Weinheim) der Klinik erfasst. Am Folgetag wurden alle Laborbefunde registriert, die zwischen 14 und 18 Stunden nach dem operativen Eingriff erhoben wurden und der Therapieverlauf des Intensivpatienten in der elektronischen Patientenakte der Intensivstationen („Copra“) verfolgt.

Demografische Daten wurden der Krankenakte bzw. dem Anästhesie - Aufklärungsbogen entnommen. Aus dem Narkoseprotokoll wurden die Volumina verabreichter Medikamente sowie die Ergebnisse der Blutgasanalysen übernommen. Die Menge an der HLM applizierter Medikationen wurden aus dem HLM - Protokoll des Kardiotechnikers ermittelt.

4.2. Studienbeschreibung

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission vor.

Um Veränderungen der Hämostaseaktivität während der Herzoperation zu beobachten, wurde den Patienten zu mehreren bestimmten Zeitpunkten Blut entnommen: Der Ausgangswert wurde unmittelbar nach der Narkoseeinleitung erhoben, wobei hier in-TEM®, ex-TEM® und fib-TEM® - Tests durchgeführt worden sind. Messpunkt 2 (MP2) wurde dadurch definiert, dass dem Patienten zur Konditionierung auf die Herzlungenmaschine 400 internationale Einheiten pro kg Körpergewicht (IE/kg KG) Heparin verabreicht wurden, wonach drei Minuten mit der Blutentnahme abgewartet wurde. Ab diesem Zeitpunkt bis zur Bilanzierung des Antikoagulanz mit Protamin nach Abgehen von der HLM wurden nur noch ex-TEM® und fib-TEM® - Tests durchgeführt. Nachdem der künstliche Kreislauf fünf Minuten aufrecht war, wurde eine weitere Probe entnommen. Fortan erfolgte alle 60 Minuten bis zur Protamingabe eine ROTEM - Kontrolle. Zum letzten Messzeitpunkt wurden die Ergebnisse für in-TEM®, ex-TEM® und fib-TEM® Test erhoben. Die Abbildung 3 zeigt ein Flussdiagramm zum Studienablauf.

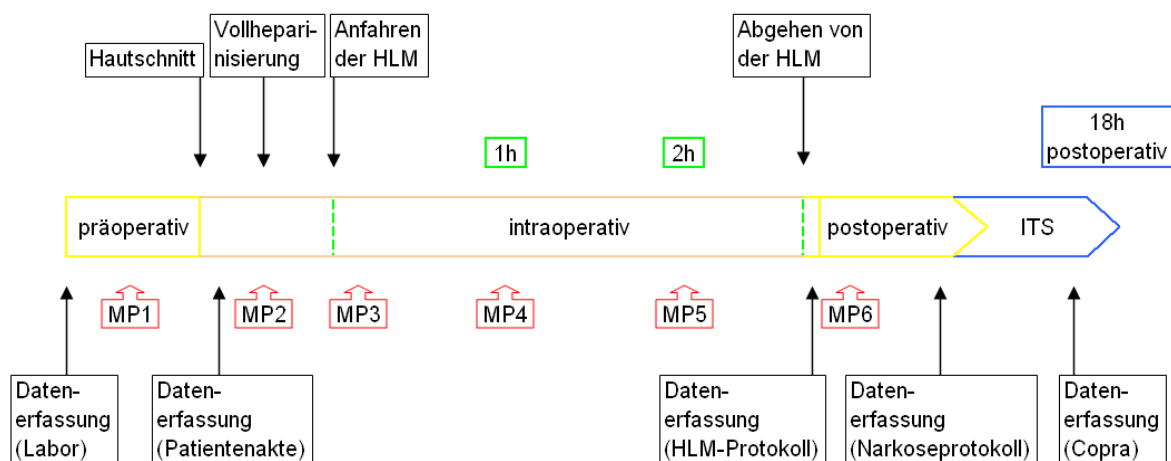


Abb. 3: Flussdiagramm für Messpunkte (MP) der Probenentnahme bei Patienten ohne intraoperative Gabe von Blut - oder Plasmaprodukten

Zusätzliche Proben wurden Patienten entnommen, nachdem sie Transfusionen in Form von EK, TK oder FFP erhielten, damit deren Einfluss auf die Gerinnungsaktivität beurteilt werden konnte. Hierbei verkürzten sich die Intervalle

der Kontrollentnahmen ab Gabe der ersten Konserve auf 30 Minuten. Falls ein Patient noch nach Beendigung der HLM - Zeit eine Transfusion erhielt, wurde auch danach eine weitere Blutprobe entnommen und analysiert. Das Schema der Probenentnahme bei Patienten mit intraoperativer Transfusion ist in Abbildung 4 dargestellt.

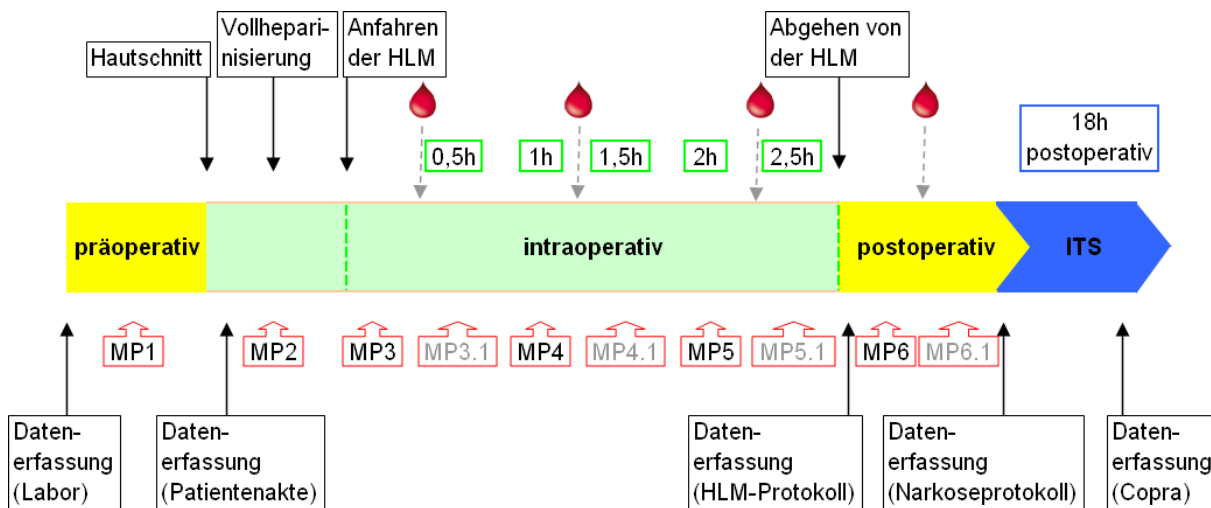


Abb. 4: Flussdiagramm für Messpunkte (MP) der Probenentnahme bei Patienten mit intraoperativer Transfusion (Bluttropfen)

Eventuelle systemische Messfehler wurden durch wöchentliche Kontrollen der Gerätejustierung mittels ROTROL N und stichprobenartiger Kontrolle eventueller Auslenkungen der zweiten Ableitung der ROTEM® - Kurve auf allen Kanälen eingegrenzt. Außerdem wurden nach jeder Messung die Kanäle des Gerätes sachgerecht desinfiziert. Der Pipettenfilter wurde mindestens monatlich ausgewechselt.

Am Ende der Messungen wurden Rückstellproben hergestellt, indem das Vollblut zehn Minuten bei 1000 x g und 20° C zentrifugiert, das entstandene Plasma in Eppendorff - Tubes überführt und bei - 80° C eingefroren wurde.

4.3. Material

Folgende Reagenzien wurden zur Analyse verwendet:

- 0,2 mol/l CaCl_2 in HEPES Puffer pH 7,4 und 0,1% Natriumazid (star-TEM[®])
- partielles Thromboplastinphospholipid aus Kaninchenhirn (Chlorophorm-Extrakt), Ellagsäure, Puffer und Konservierungsmittel (in-TEM[®])
- Thromboplastin aus Kaninchenhirn, Konservierungsmittel, Heparin - Inhibitor und Puffer (ex-TEM[®])
- Cytochalasin D / DMSO Lösung, 0,2 mol/l CaCl_2 in HEPES Puffer pH 7,4 und Konservierungsmittel (fib-TEM[®])
- Kontrollplasma (lyophilisiert) hergestellt aus Humanplasma, gewonnen mit Natriumcitrat als Antikoagulanzen (0,129 Mol/L), eingestellt auf einen Festigkeitswert nahe dem ROTEM[®] Normbereich von Vollblut, Zusatz von Stabilisatoren und Puffer vor der Lyophilisation, mit ROTROL N Lyo rekonstruiert

Alle oben genannten Lösungen wurden ebenso wie die benötigten Pipettenspitzen, „Cups“ (Küvetten) und „Pins“ (Stempel) von der Pentapharm GmbH in München bezogen.

4.4. Geräte und Software

An den Rotationsthembelatographen ROTEG[®] 05 Vollblut Hämostase System (siehe Abbildung 5) von der Pentapharm GmbH München wurde ein Notebook der Firma DELL[®] angeschlossen, welches mit der Software ROTEG[®] 05 Version 2.98 ausgestattet war. Das Messgerät verfügte über eine Pentapharm / Biohit eLine Systempipette.



Abb. 5: Der ROTEM Coagulation Analyzer

4.5. Methoden

Die Blutentnahmen erfolgten unter strengen aseptischen Bedingungen im Routineablauf des Anästhesieteams bzw. durch den Kardiotechniker. Zu den Messpunkten (MP) 1 und 2 sowie dem letzten Entnahmezeitpunkt wurde das Blut aus einem arteriellen Verweilkatheter der Arteria radialis, seltener der Arteria femoralis (Arterial Cannula with FloSwitch, Fa. Ohmeda GmbH Medizintechnik, Berlin) entnommen. Dabei wurden zunächst je 10 ml verworfen, bevor eine Probe Vollblut in einer 3 ml Monovette (Sarstedt® „Coagulation 9 NC“, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht) im Verhältnis 9 : 1 mit 0,129 molarem Natriumcitrat vorsichtig vermischt wurde. Direkt aus dem Dreivegehahn an der arterio - venösen Hahnbank der HLM wurden die Proben zu den dazwischen liegenden MP gewonnen.

Die Tests wurden im Labor innerhalb des OP - Traktes unter gleichbleibenden Bedingungen stets von derselben Person durchgeführt und innerhalb von zehn Minuten nach Entnahme gestartet.

Die Software des ROTEM® verfügte über ein automatisches Pipettierprogramm, welches je nach Testvorwahl die Übertragung der exakten Menge an Substanz in das jeweilige Cup assistierte. Die jeweiligen Messungen wurden erst beendet, wenn der Wert A20 erreicht war, was einer Zeit von 20 Minuten plus der jeweiligen Clotting Time (CT) entspricht.

Vier voneinander unabhängige Kanäle am Messgerät ermöglichten die zeitgleiche Durchführung verschiedener Tests. Während der gesamten Zeit wurden alle Küvettenhalter konstant auf 37° C Temperatur gehalten. Nach der Vorwahl eines freien Kanals wurde zunächst der durchzuführende Test bezeichnet. Ein Plastikstempel (Pin) mit 6 mm Durchmesser wurde auf die dazugehörige Achse geschoben und ein 8 mm breites Cup in den Küvettenhalter angebracht. Durch das automatische Pipettierprogramm assistiert, wurden die für den entsprechenden Test benötigten Reagenzien in das Cup übertragen. Anschließend wurden 300 µl vortemperiertes Citratvollblut mit einer neuen Pipettenspitze dazugegeben und mit den Testreagenzien vermischt. Sobald der letzte Pipettierschritt abgeschlossen war, wurde der Küvettenhalter mit Cup sofort über die Führungsstangen und das Pin an die magnetische Messstation gebracht und die Computersoftware begann automatisch mit der Messung.

Abbildung 6 zeigt einen Graphen, wie er in Echtzeit auf dem Bildschirm zustande kommt. Die Parameter CT, CFT, MCF und CFR werden jeweils numerisch neben dem Bild angezeigt (nicht dargestellt).

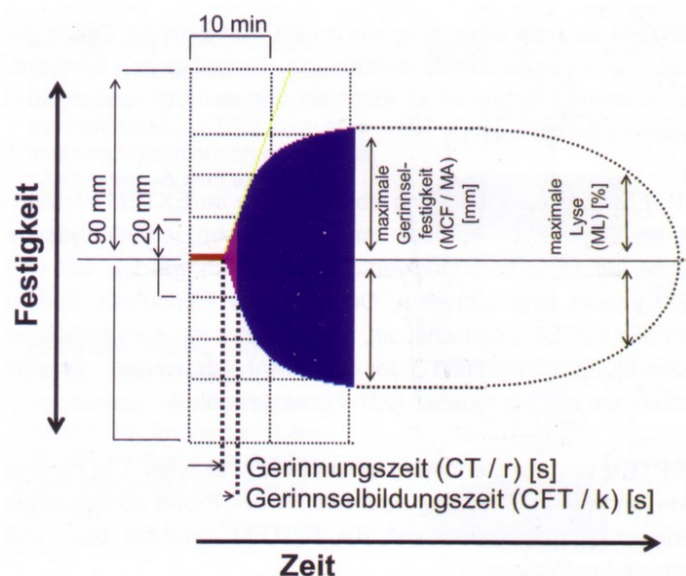


Abb. 6: Graph der ROTEM - Analyse und deren Parameter (Calatzis et al. 2005)

Die Tests

Folgende Tests wurden durchgeführt:

in-TEM®

Zur Durchführung dieses Tests wurden 20 µl star-TEM® zur Rekalzifizierung und 20 µl in-TEM® mit 300 µl Citratblut vermischt. Das enthaltene Thromboplastin-phospholipid aus Kaninchenhirn und die Ellagsäure dienten als Kontaktaktivatoren, sodass dieser Test die sogenannte intrinsische Gerinnungskaskade widerspiegelt (Faktoren [F] XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, Thrombozyten, Fibrinolyse).

ex-TEM®

20 µl star-TEM® und 20 µl ex-TEM® aktivierten durch Resubstituieren von Calcium und Tissue Factor die Gerinnung von 300 µl Citratblut. Hierbei wird der extrinsische Gerinnungsaktivierungsweg erfasst (F VII, X, V, II, I, Thrombozyten, Fibrinolyse).

fib-TEM®

Der Test wurde mit 20 µl ex-TEM® und 20 µl fib-TEM® mit 300 µl Citratblut durchgeführt. Das Cytochalsin D blockierte die Thrombozyten, sodass das entstehende Gerinnsel nur von der Fibrinbildung und -polymerisation abhängig war.

Zum Vergleich wurden die vom Hersteller der Testsubstanzen mitgelieferten Erwartungswerte herangezogen (Ausnahme: fib-TEM® MCF 8 - 25 mm, wurde vom Hersteller später korrigiert), die bei gesunden Patienten ohne Gerinnungsstörung ermittelt wurden.

Die Parameter

Im InTEM - und ExTEM - Test wurden alle der unten beschriebenen Parameter erfasst, die Aussagen über die Bildungszeit, Bildungsrate, Festigkeit und Stabilität des Gerinnsels geben. Im FibTEM - Test wurde lediglich die MCF ausgewertet.

CT

Die Messung der Clotting Time (Gerinnungszeit) erfolgt in Sekunden und setzt mit Beginn der Signalaufzeichnung ein. Sie endet mit dem ersten Erfassen einer Gerinnung. Faktoren, die CT beeinflussen, sind die Thrombinbildung und die Gerinnungsaktivierung mit der Gerinnselfpolymerisation.

CFT

Ab dem Beginn der Gerinnung bis zum Erreichen einer Gerinnselfestigkeit von 20 mm wird die Clot Formation Time (Gerinnselfbildungszeit, in Sekunden) erfasst, welche durch die Fibrinpolymerisation sowie die Verfestigung des Blutgerinnsels durch Thrombozyten und F XIII beeinflusst wird.

MCF

Die Amplitude des Thrombelastogramms entspricht der Maximum Clot Firmness und ist das Maß für die Gerinnselfestigkeit. Bis zum Einsetzen des Gerinnungsprozesses beträgt sie 0 mm und erreicht theoretisch einen angenommenen Wert von 100 mm für unendliche Festigkeit. Sie ist abhängig von der Fibrinpolymerisation, vom F XIII und der Thrombozytenaktivität.

CFR

Ein gedachter Winkel zwischen der Zeitachse und der Verbindung zwischen dem Zeitpunkt, an dem CFT beginnt, mit der Amplitude von 20 mm MCF wird Clot Formation Rate (in Grad, °) genannt. Je länger die Fibrinpolymerisation und die Gerinnselfverfestigung mit Thrombozyten und F XIII dauern, umso spitzer ist er.

Tab. 1: Referenzbereiche der ROTEM - Parameter

	InTEM	ExTEM	FibTEM
CT (sec)	100 - 240	38 - 79	
CFT (sec)	30 - 110	34 - 159	
MCF (mm)	50 - 72	50 - 72	8 - 25
CFR (°)	70 - 83	63 - 83	

Tabelle 1 stellt eine Übersicht über die ROTEM - Referenzwerte der Parameter aller Tests dar.

4.6. Bestimmung weiterer Laborparameter

Alle weiteren Laborparameter (siehe Tabelle 2), die außerhalb des OP - Geschehens erfasst wurden, wurden durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Friedrich - Schiller - Universität Jena nach allgemein üblichen Standards bestimmt. Regelmäßige Qualitätskontrollen und die Teilnahme aller beteiligten Institute und Laboratorien an entsprechenden Ringversuchen sichern die Minimierung von Messungenauigkeiten.

Tab. 2: Liste ausgewerteter Laborparameter
Laborwerte mit klinikinternen Normwertgrenzen und Maßeinheit

Laborparameter	Normbereich	Einheit
<u>Klinische Chemie</u>		
C-reaktives Protein	< 7,5	mg/l
cardiales Troponin I	< 0,04	ng/ml
Glukose (im Plasma)	3,9 - 5,8	mmol/l
<u>Gerinnung</u>		
Quick	70 - 130	%
aPTT	26 - 36	s
Fibrinogen	1,8 - 3,5	g/l
<u>Blutbild</u>		
Erythrozyten	4,5 - 5,9	Tpt/l
Leukozyten	4,4 - 11,3	Gpt/l
Hämoglobin	8,7 - 10,9	mmol/l
Hämatokrit	0,36 - 0,48	
Thrombozyten	150 - 360	Gpt/l

4.7. Klinikinterne Standards

4.7.1. Narkoseführung

Am Vorabend der Operation erhielten alle Patienten 20 mg Dikaliumchlorazepat per os (p.o.). Vor dem Transport in den OP - Trakt nahmen sie 3,75 bis 7,5 mg Midazolam p.o. zur Anxiolyse ein.

Vor der Narkoseeinleitung mit 0,1 mg/kg KG (Mahla et al.) Midazolam, bis zu 1 µg/kg KG Sufentanil sowie 0,1 mg/kg KG Pancuroniumbromid intravenös (i.v.) wurde dem Patienten ein fünfpoliges Elektrokardiogramm angelegt. Außerdem wurden ein arterieller Verweilkatheter in die Arteria radialis zur invasiven Blutdruckmessung sowie ein peripherer Venenzugang gelegt. Nach Blutentnahme über einen dieser Zugänge wurden diese stets mit 0,9 % - iger Kochsalzlösung gespült. Zur Kontrolle der Sauerstoffsättigung bekamen die Herzpatienten ein digitales Pulsoxymeter. Vor der Intubation wurden die Patienten mindestens zwei Minuten präoxygeniert. Anschließend erhielten die Patienten einen 3 - lumigen zentralen Venenkatheter in die Vena jugularis interna, einen Blasenkatheter, über den die Ausfuhr und Körpertemperatur gemessen wurden, sowie eine Magensonde.

Die Beatmung der Patienten erfolgte durch ein Luft - Sauerstoffgemisch mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) und wurde kapnographisch gesteuert.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose bis zum Anfahren der HLM wurde das Narkosegas Sevofluran und Sufentanil über einen Perfusor 0,5 - 1,5 µg/kg KG/h gegeben. Vor dem Hautschnitt wurde sowohl ein transösophageales Echokardiogramm zur endgültigen Sicherung der Hauptdiagnose mit OP - Indikation als auch eine i.v. - Antibiose mit 2 g Cefazolin durchgeführt.

Während der Zeit der HLM erfolgte die Narkose und Analgesierung mit 4 - 6 mg/kg KG/h 2 % - igem Propofol und Sufentanil oder Ramifentanil (10 – 30 µg/kg KG/h) über einen Perfusor.

Die kontinuierliche perioperative Gabe von vorgewärmtem Ionosteril® und Ringer - Laktat - Lösung wurde an den zentralen Venendruck angepasst. Nötigenfalls erfolgte bei Volumen - resistenter Kreislaufinstabilität, gemessen am arteriellen Blutdruck, eine i.v. Adrenalin - oder Noradrenalingabe. Es wurden etwa

halbstündlich arterielle Blutgasanalysen (BGA - Gerät: Radiometer Copenhagen ABL 700, Firma Radiometer GmbH Willich - Schiefbahn) durchgeführt. Eventuelle pH - Abweichungen wurden mit einem Natriumbikarbonatbolus ausgeglichen. Bei hyperglykämischen Stoffwechsellagen wurde Altinsulin verabreicht.

Nach Beendigung der Operation erfolgte der Transport der intubierten und beatmeten Patienten auf die Intensivstation. Dort wurden sie nach einem standardisierten Protokoll weiter überwacht und therapiert. Die Narkose wurde weiterhin mit Propofol aufrecht erhalten und die Kreislaufstabilität mit Adrenalin, Noradrenalin und Milrinon gesichert. Eine Analgesierung wurde mit Metamizol und Piritramid sowie bei Bedarf Pethidin erreicht. Als Magenschutz erhielten die Patienten Ranitidin, die Diurese wurde mittels Furosemid forciert.

Die Extubation erfolgte später bei ausreichender Spontanatmung und stabilem Kreislauf. Eine Verlegung der Patienten auf die Normalstation wurde abhängig von klinischem Zustand und postoperativem Verlauf am Folgetag vorgenommen.

4.7.2. Perioperatives Gerinnungsmanagement

Vor dem Anfahren der HLM sowie eventuell nach Abgehen von der HLM erhielten die Patienten je 1 Mio. IE des Antifibrinolytikums Aprotinin (Trasylo[®]), nachdem auf eine Testdosis von 1 ml keine allergische Reaktion festgestellt wurde. Zur Antikoagulation wurden vor der Kanülierung der Aorta ascendens 400 IE/kg KG Heparin verabreicht, deren Wirkung durch regelmäßige zweifache Bestimmung der aktivierten Clotting Time (ACT - Gerät: ACT II Medtronic, Firma Medtronic GmbH Düsseldorf) kontrolliert wurde. Zur Ausreichenden Konditionierung für die HLM musste ein Wert über 400 Sekunden erreicht werden. Fiel die ACT unter diesen Wert, musste entsprechend Heparin nachgegeben werden. Falls das Antikoagulanz nicht die erwartete ACT - Verlängerung erzielte, wurde Antithrombin III (AT III) wegen des Verdachts auf AT III - Verbrauch durch Heparin appliziert.

Ein Blutgruppentest musste für später ggf. notwendige Transfusionen vorliegen. Da ein standardisierter Transfusionsalgorithmus nicht vorlag, entschied der jeweilige Anästhesist mit Hilfe der BGA - Resultate über eine Gabe von Blut - und Plasmaprodukten. Ein Erythrozytenkonzentrat entspricht einem Volumen von 220

bis 380 ml (gerechnet 345 ml), ein Thrombozytenbeutel enthält zwischen 200 und 350 ml und eine Einheit FFP entspricht 200 ml.

Nach der Myokardreperfusion und alleiniger Pumpleistung durch das Herz wurde der Heparineffekt mit 400 IE/kg KG Protaminsulfat antagonisiert.

4.7.3. Operative Maßnahmen und Herzlungenmaschine

Die OP - Techniken entsprachen den üblichen Standards. Aorta ascendens und rechter Vorhof wurden nach Thorakotomie und Perikarderöffnung kanüliert und mit der HLM verbunden. Durch das Abklemmen der Aorta ascendens wurde das Herz vom Blutkreislauf getrennt.

Zur extrakorporalen Zirkulation wurde die HLM S III (Stöckert Instrumente Sorin GmbH München) genutzt. Sie verfügt über Membran - Oxygenatoren mit integriertem Wärmeaustauscher, über den eine moderate Hypothermie von etwa 34° C erreicht wurde. Das Primingvolumen der HLM umfasste 900 ml Ringer - Laktat - Lösung, 400 ml 6 % - ige Hydroxyethylstärke (HES) sowie 200 ml Mannitol 20 %. Des Weiteren wurden durch den Kardiotechniker zehn Tausend IE Heparin, 10 ml 8,4 % - iges Natriumbicarbonat sowie 1 Mio. IE Aprotinin hinzu gegeben.

Die Perfusion erfolgte non - pulsatil mit einem Mindestsollfluss von 2,5 l/min/m² und einem patientenadaptierten Druck zwischen 50 und 80 mm Hg.

Eine antegrad applizierte, auf 4° C gekühlte kristalloide Kardioplegielösung nach Calafiore inhibierte die Herzkontraktion. Sie wurde im Verhältnis 1:4 mit Blut gemischt. Die Lösung enthält Kaliumchlorid, was zur elektromechanischen Entkoppelung der Myokardzellen führt und dem Herzchirurgen die Operation am ruhenden Herzen ermöglicht.

Dekanüliert wurde nach schrittweiser Reperfusion des Herzens und Entwöhnung von der HLM. Das im Schlauchsystem verbliebene Patientenblut wurde anschließend i.v. reinfundiert.

Nach Beendigung der OP ermittelte der Kardiotechniker einen Schätzwert des intraoperativen Blutverlustes, indem er das Volumen des Absaugbehälters zu dem geschätzten aufgesaugten Blut durch Tücher und Tupfer sowie die ungefähre Menge des verdunsteten Blutes addierte.

Jeder Patient erhielt eine thorakale Saugdrainage, mittels welcher der postoperative Blutverlust kontrolliert wurde.

4.8. Statistische Auswertung

Die in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Eine grafische Darstellung von Daten erfolgt mit Box und Whisker Plots, die mithilfe des WinSTAT® Add - ins für Microsoft Excel erstellt worden sind. In diesem Fall werden der Median und die 25. und 75. Perzentile sowie das 95 % - Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Mithilfe des Kolmogorov - Smirnov - Tests wurden die erfassten Daten zunächst auf ihre Normalverteilung hin getestet. Da die überwiegende Mehrzahl der Daten nicht normalverteilt ist, es sich um heterogene Gruppen handelt und die Bedingungen für eine Varianzanalyse nicht erfüllt wurden, wurden nicht parametrische Tests verwendet. Für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon - Test durchgeführt, wenn sich im Friedman -Test als wahrscheinlich herausstellte, dass für die Merkmale zweier Gruppen unterschiedliche Verteilungen vorliegen. Für unverbundene Stichproben wurde der Mann - Whitney U - Test durchgeführt, wenn im Kruskal - Wallis - Test nicht von einer gemeinsamen Grundgesamtheit auszugehen war. Der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und das Bestimmtheitsmaß (R^2) wurden ebenso wie die Streudiagramme mit SPSS 13.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) berechnet, um Zusammenhänge zwischen Variablen zu prüfen. Für signifikant korrelierende Parameter wurden anschließend Odds Ratio (OR, mit 5 - und 95 % - KI), positiver und negativer Vorhersagewert (auch als prädiktiver Wert bezeichnet) sowie Sensitivität und Spezifität mittels Vierfeldertafel errechnet. Bei kategorialen Werten wurden prozentuale Häufigkeiten angegeben und im Fisher exaktem Test zwischen zwei Gruppen auf Signifikanz getestet.

Um die Streuung zu begrenzen wurden alle ROTEM - Messwerte für Clotting Time und Clot Formation Time auf ein Maximum von 300 Sekunden festgesetzt. Irrtumswahrscheinlichkeiten (p - Werte) kleiner 0,05 werden als signifikant angesehen (*), kleiner 0,01 als hochsignifikant (**) und kleiner 0,001 als höchst signifikant (***).

5. Ergebnisse

5.1. Patientencharakteristik

Es wurden 82 Patienten im Alter von 22 bis 80 Jahren in die Studie eingeschlossen, von denen 61 % männlich waren. Der Tabelle 3 sind die Verteilung der Operationstypen, die mittleren OP - Zeiten und die Gabe von Medikamenten und Transfusionen sowie die Mengen von Blutverlusten zu entnehmen. Insgesamt erhielten 76,8 % der Patienten mindestens einen Bypass, bei 46,3 % wurde mindestens eine Herzklappe ersetzt und 13,4 % der Patienten erhielten eine sonstige Intervention. Diese schließt Aortenbogenersatz oder -rekonstruktion, Defektverschlüsse, Arteria carotis interna - Rekonstruktionen und Vorhofablationen ein. Der intraoperative Blutverlust ist ein Schätzwert, der Median betrug 725 ml, das Maximum 2200 ml. Der postoperative Blutverlust entspricht dem Volumen der Thoraxdrainage nach 14 bis 18 Stunden auf der Intensivstation. Der Median war 530 ml, das Maximum 1640 ml. Die längste Dauer, die ein Patient an der HLM angeschlossen war (Bypasszeit), waren 3 Stunden und 43 Minuten. Seine Operation (Schnitt - Naht - Zeit) dauerte 6 Stunden und 57 Minuten. Er war 8 Stunden und 15 Minuten narkotisiert (Anästhesiedauer). Ein Patient wurde innerhalb der ersten 18 postoperativen Stunden rethorakotomiert.

80,5 % der Patienten wiesen als Nebendiagnose arterielle Hypertonie auf, 38 % waren Diabetiker und 37 % hatten eine Hyperlipoproteinämie. 76 % der Patienten nahmen dauerhaft Beta - Blocker ein, 60 % ACE (Angiotensin converting enzyme) - Hemmer und 52,4 % wurden mit Diuretika therapiert. 42,7 % bekamen Statine.

Die präoperative Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und ihr Einfluss auf intra - und postoperative Blutverluste wird in Kapitel 5.8. näher betrachtet.

Intra - und postoperativ verabreichte gerinnungswirksame Medikamente sowie Volumenersatzmittel sind ebenfalls Tabelle 3 zu entnehmen.

Kapitel 5.9. befasst sich mit der Frage, wie die in der Tabelle aufgeführten Blut - und Plasmaprodukte die ROTEM - Werte beeinflussen.

Tab. 3: Patientencharakteristik

Median (25. / 75. Perzentile) bzw. Häufigkeit des Merkmals (%)

Merkmal	Häufigkeit bzw. Median (25/75%)
n	82
Alter (Jahre)	70,0 (62,0 / 75,8)
Geschlecht (m / w)	61 % / 39 %
Eingriff	
Bypass-Operation	52,4%
Klappenersatz (KE)	23,2%
Kombination Bypass + KE	20,7%
sonstige	3,7%
OP - Zeiten (h)	
Anästhesie - Dauer	5:15 (4:47 / 6:02)
Schnitt - Naht - Zeit	3:33 (3:03 / 4:14)
HLM - Dauer	1:38 (1:15/ 2:15)
Ischämie - Zeit	1:04 (0:45/ 1:24)
Therapie	
<u>präoperativ</u>	
Thrombozytenaggregationshemmer	70%
Antikoagulanzen	96%
<u>intraoperativ</u>	
Heparin (Tsd. IE)	45 (42 / 55)
Protamin (Tsd. IE)	35 (30 / 40)
Aprotinin (Mio. IE)	2,0 (2,0 / 2,5)
Kristalloide (l)	1,9 (1,2 / 2,0)
Kolloide (l)	0,4 (0,4 / 0,5)
<u>postoperativ</u>	
Heparin (Tsd. IE)	1,6 (1,0 / 3,1) (49 %)
Protamin (Tsd. IE)	5,0 (3,8/ 5,0) (4 %)
Aprotinin (Mio. IE)	0,5 (0,5 / 1,5) (4 %)
Kristalloide (l)	3,2 (2,0 / 4,0) (100 %)
Kolloide (l)	1,0 (0,5 / 1,8) (72 %)
Erythrozytenkonzentrate	1,0 (1,0 / 2,0) (21 %)
Thrombozytenkonzentrate	1,0 (1,0 / 1,0) (6 %)
Fresh Frozen Plasma (Einheiten)	4,0 (4,0 / 4,0) (12 %)
Blutverlust (ml)	
<u>intraoperativ</u>	725 (600 / 1000)
<u>postoperativ</u>	530 (350 / 780)

5.2. Verlauf der ROTEM - Parameter

Eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit war es zu analysieren, wie sich die verschiedenen ROTEM - Werte während der Operation verhielten.

Tabelle 4 zeigt die prä - sowie postoperativen Werte aller Patienten im ROTEM. Die Veränderung zwischen diesen beiden Messpunkten war immer höchst signifikant ($p < 0,0001$).

CT und CFT in InTEM und ExTEM stiegen von prä - zu postoperativ an, MCF und CFR fielen in allen Tests höchst signifikant ab. Dies spricht für eine drastische Abnahme der hämostatischen Aktivität.

Tab. 4: Prä - und postoperative ROTEM - Werte aller Patienten
Median (25./ 75. Perzentile) und Signifikanzniveau

		präoperativ	postoperativ	Signifikanz- niveau
InTEM	CT	165 (152,0 / 186)	339 (277 / 483)	$p < 0,0001$
	CFT	53,5 (42,3 / 65,3)	110 (84,0 / 142)	$p < 0,0001$
	MCF	65,0 (61,3 / 68,0)	54,0 (50,0 / 59,0)	$p < 0,0001$
	CFR	79,0 (77,0 / 81,0)	70,0 (65,0 / 74,0)	$p < 0,0001$
ExTEM	CT	45,0 (38,3 / 55,8)	73,0 (58,3 / 93,0)	$p < 0,0001$
	CFT	56,5 (49,0 / 69,5)	88,0 (71,3 / 114)	$p < 0,0001$
	MCF	66,0 (63,0 / 69,0)	57,0 (53,0 / 61,0)	$p < 0,0001$
	CFR	79,0 (76,0 / 81,0)	73,0 (69,0 / 76,0)	$p < 0,0001$
FibTEM	MCF	20,0 (18,0 / 25,0)	14,0 (12,0 / 17,0)	$p < 0,0001$

5.2.1. InTEM

Die Werte der prä - und postoperativen InTEM - Parameter sind Tabelle 4 zu entnehmen. Präoperativ lagen 95 % der CT - und CFT - Werte in InTEM im Referenzbereich. Postoperativ waren es nur noch 18 % (siehe Tabelle 5.2 auf Seite 28). Der Unterschied beider Parameter zwischen prä - und postoperativem Wert war höchst signifikant ($p < 0,0001$). Die Mediane der MCF und CFR InTEM lagen präoperativ innerhalb des Normwertbereiches, 11 % aller MCF - Werte lagen jedoch darüber. Postoperativ waren 30 % der MCF - Werte pathologisch niedrig. Bei CFR waren es sogar 53 %.

5.2.2. ExTEM

Der Verlauf der CT - Werte in ExTEM ist Abbildung 7 zu entnehmen, wo auch die Signifikanzniveaus der Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten angegeben sind. Die orangefarbenen Linien stellen die Normwertgrenzen dar. 77 % der CT - Werte im ExTEM lagen zum MP1 im Referenzbereich. 19 % waren pathologisch verkürzt (siehe Tabelle 5.1 auf Seite 28). Postoperativ lag der Median der Werte auf der oberen Normwertgrenze, 26 % der Patienten hatten höhere CT - Werte. Zum MP2 lagen nur noch 29 % der CT - Werte innerhalb des Referenzbereichs, die Zeiten hatten sich zum MP1 höchst signifikant verlängert. Auch zum MP3 lagen noch 60 % der Werte oberhalb der Grenzen, waren aber hochsignifikant gegenüber MP2 verkürzt. Über MP4 und 5 näherten sich CT den Ausgangswerten an, erreichten sie aber bis MP6 nicht.

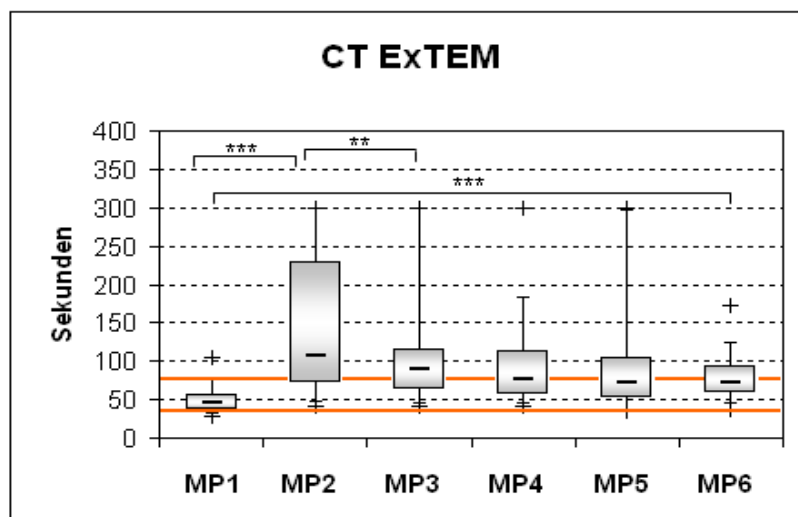


Abb. 7: Abgebildet sind die CT - Werte in ExTEM zu entsprechenden Messzeitpunkten (MP) mit Referenzbereich (orange) und Signifikanzniveau (**: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

Die Veränderungen der CFT über die Zeit der Operation sind in Abbildung 8 zu sehen und entsprechen, wie auch der Verlauf der MCF und CFR, denen der CT. Zum MP 2 waren 38 % der Werte pathologisch verlängert, zum MP 3 waren es nur noch 11 %.

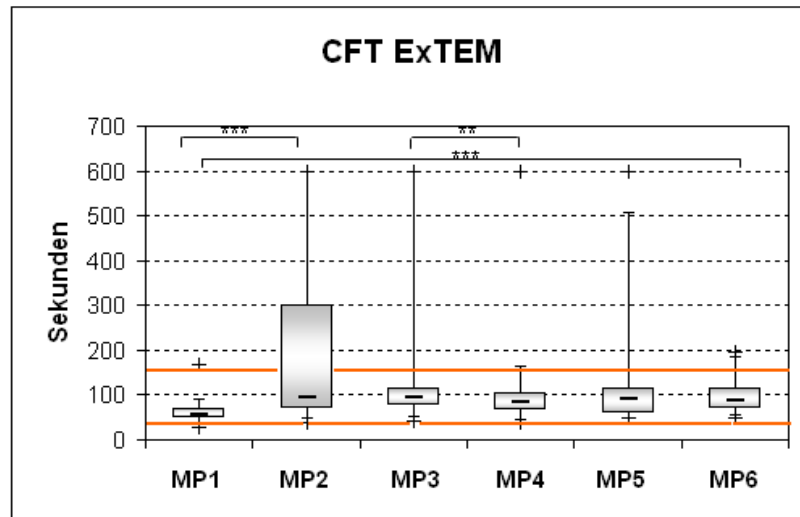


Abb. 8: Abgebildet sind die CFT - Werte in ExTEM zu entsprechenden Messzeitpunkten (MP) mit Referenzbereich (orange) und Signifikanzniveaus (**: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

Wie in Abbildung 9 zu sehen ist, fiel der MCF ExTEM - Wert vom MP1 über MP2 zum MP3 drastisch ab. Zu den folgenden MP veränderte er sich jedoch nicht mehr signifikant. 12 % der MCF - Werte im ExTEM lagen präoperativ über der Normwertgrenze. Die 25. und 75. Perzentile blieben während aller Messpunkte innerhalb des Referenzbereichs, jedoch lagen ab MP2 die 95. Perzentilen immer darunter. Postoperativ lagen noch 10 % der Werte für MCF unter dem Referenzbereich. Im Laufe der OP büßten die Patienten im Median 9 mm der MCF ExTEM ein (25. / 75. Perzentile: 6,3 / 12 mm).

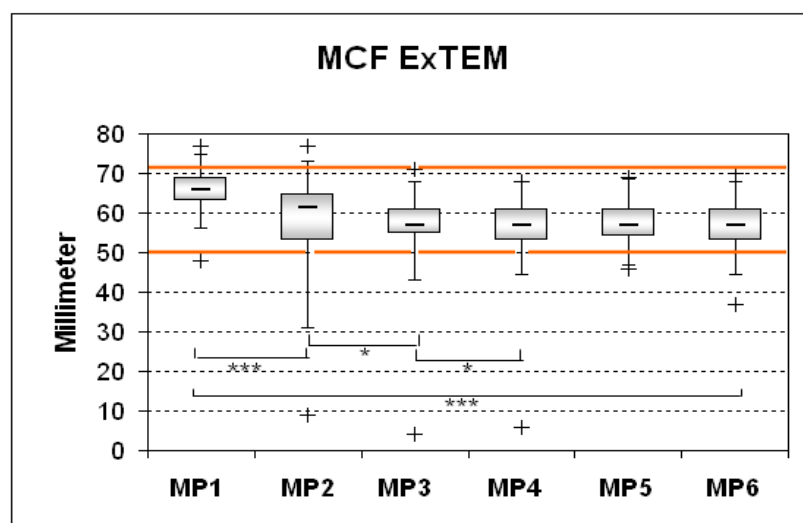


Abb. 9: Abgebildet sind die MCF - Werte in ExTEM zu entsprechenden Messzeitpunkten (MP) mit Referenzbereich (orange) und Signifikanzniveaus (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$)

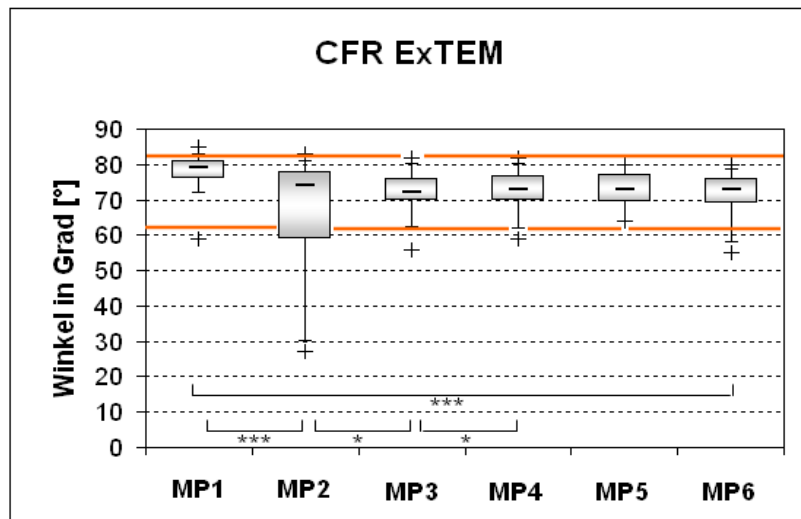


Abb. 10: Abgebildet sind die CFR - Werte in ExTEM zu entsprechenden Messzeitpunkten (MP) mit Referenzbereich (orange) und Signifikanzniveaus (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$)

39 % der CFR - Werte in ExTEM waren zum MP2 pathologisch erniedrigt, postoperativ noch 7,3 %, wie Abbildung 10 verdeutlicht. Der Verlauf der CFR - Werte über die Zeit der Operation gleicht dem der MCF - Werte. Der präoperative Wert lag höchst signifikant ($p < 0,0001$) über dem postoperativen Wert.

5.2.3. FibTEM

Die 25. und 75. Perzentile der MCF im FibTEM - Test blieben immer innerhalb des Referenzbereiches, wie in Abbildung 11 zu erkennen ist. Es lagen jedoch präoperativ 22 % der Werte darüber. Auch dieser Parameter näherte sich im Verlauf der Operation wieder seinem Ausgangswert an, jedoch lagen postoperativ noch 6,1 % der Werte über der Normwertgrenze. 2,4 % der Patienten hatten postoperativ pathologisch niedrige MCF.

MCF FibTEM nahm im Median um 7 mm ab (25. / 75. Perzentile: 5 / 10 mm).

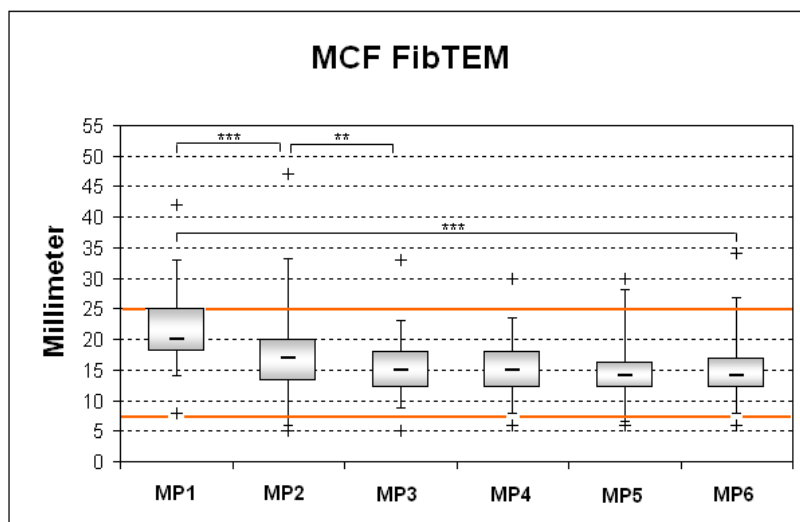


Abb. 11: Abgebildet sind die MCF - Werte in FibTEM zu entsprechenden Messzeitpunkten (MP) mit Referenzbereich (orange) und Signifikanzniveaus (**: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

5.3. Häufigkeit pathologischer Werte

In Kapitel 5.2. wurden bereits Werte angegeben, wie häufig ROTEM - Parameter außerhalb des Referenzbereichs liegen. Die folgenden Tabellen (5.1 bis 5.3) stellen die Häufigkeiten pathologischer Werte zu allen Messzeitpunkten und für alle Parameter und Tests dar.

Etwa ein Fünftel der Patienten wies also präoperativ eine gesteigerte hämostatische Aktivität in ROTEM auf. Postoperativ lagen noch etwa 6 % der MCF FibTEM - Werte lagen über dem Referenzbereich. Im Vergleich dazu lagen postoperativ mehr CT - und CFT - Werte oberhalb der Normwertgrenze und MCF - und CFR - Werte darunter. Wie erwartet wurde die hämostatische Aktivität während der Operation in Mitleidenschaft gezogen.

Die vom Hersteller mitgelieferten Normwertgrenzen sind an gesunden Probanden ermittelt worden und müssen an kardiochirurgische Patienten, die eine Dauermedikation mit Gerinnungshemmern einnehmen, angepasst werden.

Tab. 5.1: Häufigkeit von ExTEM - Parametern unter bzw. über dem Referenzbereich

Da sich CT und CFT mit MCF und CFR gegenläufig verhalten, wurden die Werte so zusammengestellt, dass eine verminderte (linke Tabellenseite mit „>“, rechte mit „<“) von einer gesteigerten (links „<“ und rechts „>“) hämostatischen Aktivität abgrenzbar ist.

n = Anzahl der ausgewerteten Proben zum jeweiligen Messpunkt (MP)

EXTEM	> 79 sec	< 38 sec		< 63°	> 83°	n
CT MP1	3,7%	19,5%	CFR MP1	1,2%	3,7%	82
CT MP2	70,7%	0%	CFR MP2	39,0%	0%	82
CT MP3	59,8%	0%	CFR MP3	11,0%	0%	82
CT MP4	47,9%	0%	CFR MP4	4,9%	0%	71
CT MP5	56,5%	4,30%	CFR MP5	4,3%	0%	23
CT MP6	25,6%	1,20%	CFR MP6	7,3%	0%	82
	> 159 sec	< 34 sec		< 50 mm	> 72 mm	n
CFT MP1	1,2%	3,7%	MCF MP1	1,2%	12,2%	82
CFT MP2	37,8%	0%	MCF MP2	20,7%	6,1%	82
CFT MP3	11,0%	0%	MCF MP3	14,6%	0%	82
CFT MP4	5,6%	0%	MCF MP4	9,9%	0%	71
CFT MP5	4,3%	0%	MCF MP5	8,7%	0%	23
CFT MP6	7,3%	0%	MCF MP6	9,8%	0%	82

Tab. 5.2: Häufigkeit von InTEM - Parametern unter bzw. über dem Referenzbereich

INTEM	> 240 sec	< 100 sec		< 70°	> 83°	n
CT MP1	3,7%	1,2%	CFR MP1	2,4%	3,7%	82
CT MP6	82,3%	0%	CFR MP6	53,2%	0%	79
	> 110 sec	< 30 sec		< 50 mm	> 72 mm	n
CFT MP1	2,4%	2,4%	MCF MP1	0%	11,0%	82
CFT MP6	48,1%	0%	MCF MP6	30,4%	1,3%	79

Tab. 5.3: Häufigkeit von MCF - Werten in FibTEM unter bzw. über dem Referenzbereich

FIBTEM	< 8 mm	> 25 mm	n
MCF MP1	0%	22,0%	82
MCF MP2	11,3%	11,3%	80
MCF MP3	9,0%	2,6%	78
MCF MP4	2,9%	2,9%	69
MCF MP5	9,1%	4,5%	22
MCF MP6	2,4%	6,1%	82

Den Tabellen ist zu entnehmen, dass präoperativ InTEM - Werte seltener pathologisch waren als ExTEM - Werte. Postoperativ kehrt sich dies um.

5.4. ROTEM und intra - sowie postoperative Blutverluste

Beim Prüfen von Zusammenhängen zwischen ROTEM - Parametern und intra - sowie postoperativen Blutverlusten ergaben sich unerwartete Feststellungen.

5.4.1. Intraoperativer Blutverlust

Die Ermittlung des intraoperativen Blutverlustes erfolgte durch den Kardio-techniker zur ungefähren Bilanzierung des Ein - und Ausfuhrvolumens. Aus diesem Grund ist dieser Wert eine Schätzung und als Grundlage für Korrelationen und Ratio - Berechnungen schlecht geeignet.

5.4.2. Intraoperative Transfusion

Da der erfasste intraoperative Blutverlust nur einen unzuverlässigen Schätzwert darstellt, wird hier ein hoher intraoperativer Blutverlust mit der Gabe von Blut - und Plasmaprodukten gleichgesetzt. Es ist davon auszugehen, dass eine Indikation zur intraoperativen Transfusion erhöhte Blutverluste waren. Während der Operation wurden 50 % der Patienten transfusionspflichtig. Ob jemand eine Therapie bekam hing nicht davon ab, ob er präoperativ TAH erhielt oder antikoaguliert wurde. Jeder Patient erhielt durchschnittlich 1,6 Konserven, das entspricht 3,1 Konserven pro transfundiertem Patienten. Es wurden im Median 690 ml Fremdblutbestandteile verabreicht. Insgesamt erhielten 6,1 % aller Patienten Plasmaprodukte (FFP, ATIII oder Albumin). Ein Patient bekam intraoperativ zehn Konserven (vier EK, zwei TK, vier FFP). Das intraoperative Transfusionsprofil ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tab. 6: Intraoperatives Transfusionsprofil

	Häufigkeit der Gabe (%)	Gesamtanzahl bzw. Menge	Durchschnittliche Anzahl	Durchschnitt pro transfusionspflichtigem Patienten	Maximale Anzahl bzw. Menge
EK	50,0	108	1,3	2,6	6
TK	8,5	9	0,1	1,3	2
FFP	4,9	16	0,2	4	4
AT III	2,4	2000 IE	24,4 IE	1000 IE	1000 IE
Albumin	9,8	1200 ml	14,6 ml	150 ml	200 ml

Die Patienten bekamen im Schnitt $3,9 \pm 1,16$ Liter Kristalloidlösungen, einem Patienten wurden intraoperativ 7 l Kristalloide verabreicht. Zusätzlich wurden durchschnittlich 517 ± 214 ml Kolloidlösungen infundiert (maximal 1400 ml HES). Um zu zeigen, ob und wie sich die ROTEM - Parameter zwischen Patienten ohne und mit intraoperativer Transfusion unterscheiden, wurden zwei Gruppen gebildet. Die Einteilung zu je 41 Patienten erfolgte nach dem Kriterium intraoperative Transfusion ja oder nein. Wie sich Patienten, die intraoperativ eine Transfusion (Gabe von EK, TK und / oder FFP) bekamen, von denen ohne Transfusion unterscheiden, ist in Tabelle 7 zusammengefasst (abgesehen vom Blutverlust sind nur signifikant verschiedene Merkmale dargestellt).

Tab. 7: Gegenüberstellung der Patientendaten und -werte von Patienten mit und ohne intraoperative Transfusion

Mediane (25. / 75. Perzentile) sich signifikant unterscheidender Merkmale von Patienten ohne bzw. mit intraoperativer Transfusion bzw. Häufigkeit (%) und Signifikanzniveaus

Merkmal	Patienten ohne intraoperative Transfusion	Patienten mit intraoperativer Transfusion	Signifikanzniveau
Alter (Jahre)	66,0 (62 / 72)	72,0 (65 / 78)	p < 0,01
männliches Geschlecht	76%	46%	p < 0,01
Körperoberfläche (m ²)	2,00 (1,83 / 2,14)	1,86 (1,67 / 1,95)	p < 0,01
Ischämiezeit (h)	0:59 (0:43 / 1:28)	1:04 (0:47 / 1:32)	p < 0,05
<u>präoperativ</u>			
CFT InTEM (sec)	57 (47 / 70)	48 (40 / 59)	p < 0,01
MCF InTEM (mm)	63 (61 / 67)	67 (62 / 72)	p < 0,01
CFR InTEM (°)	79 (77 / 80)	80 (72 / 82)	p < 0,01
CT ExTEM (sec)	49 (41 / 58)	42 (38 / 53)	p < 0,05
CFT ExTEM (sec)	63 (54 / 72)	50 (44 / 65)	p < 0,01
MCF ExTEM (mm)	66 (63 / 67)	68 (64 / 72)	p < 0,01
CFR ExTEM (°)	78 (76 / 81)	80 (77 / 82)	p < 0,001
MCF ExTEM (mm)	19 (17 / 21)	24 (19 / 29)	p < 0,0001
<u>postoperativ</u>			
Blutverlust (ml)	610 (350 / 790)	460 (345 / 705)	n.s.
CRP (mg/l)	2,0 (2,0 / 4,13)	5,5 (2,63 / 17,4)	p < 0,0001
cardiales Troponin I (ng/ml)	0,79 (0,46 / 1,82)	1,28 (0,67 / 2,85)	p < 0,05
card. Troponin I (ng/ml) 18h po	1,72 (1,09 / 3,76)	3,18 (1,40 / 9,13)	p < 0,05

Patienten, die intraoperativ transfusionspflichtig wurden, waren hochsignifikant älter. Frauen hatten gegenüber Männern eine OR von 4,2 (95 % KI = 1,5 - 12,3), intraoperativ transfusionspflichtig zu werden ($p < 0,004$, positiver Vorhersagewert = 72 %, Spezifität = 78 %). Diese Patienten waren kleiner ($p < 0,01$) und leichter ($p < 0,01$) als Patienten, die ohne Blut - oder Plasmaprodukte auskamen. Patienten, die über 1,68 m (entspricht dem Median) groß waren, hatten gegenüber Kleineren eine OR von 0,2 (95% KI = 0,1 - 0,6), eine intraoperative Transfusion zu bekommen ($p < 0,002$). Außerdem wiesen sie eine signifikant längere Aortenklemmzeit auf ($p < 0,05$).

In den folgenden Abbildungen sind die Gruppen als „ohne Transfusion“ (oT) bzw. „mit Transfusion“ (mT) bezeichnet und ihre ROTEM - Werte als Boxplots dargestellt. Die orangefarbenen Linien stellen die Normwertgrenzen dar.

InTEM

Abbildung 12 zeigt Boxplots der prä - und postoperativen InTEM - Werte beider Gruppen im Vergleich. Es ist zu erkennen, dass die Veränderung von prä - zu postoperativ in beiden Gruppen gleich war. Die jeweiligen Parameter, abgesehen von CT, unterschieden sich präoperativ zwischen den Gruppen signifikant.

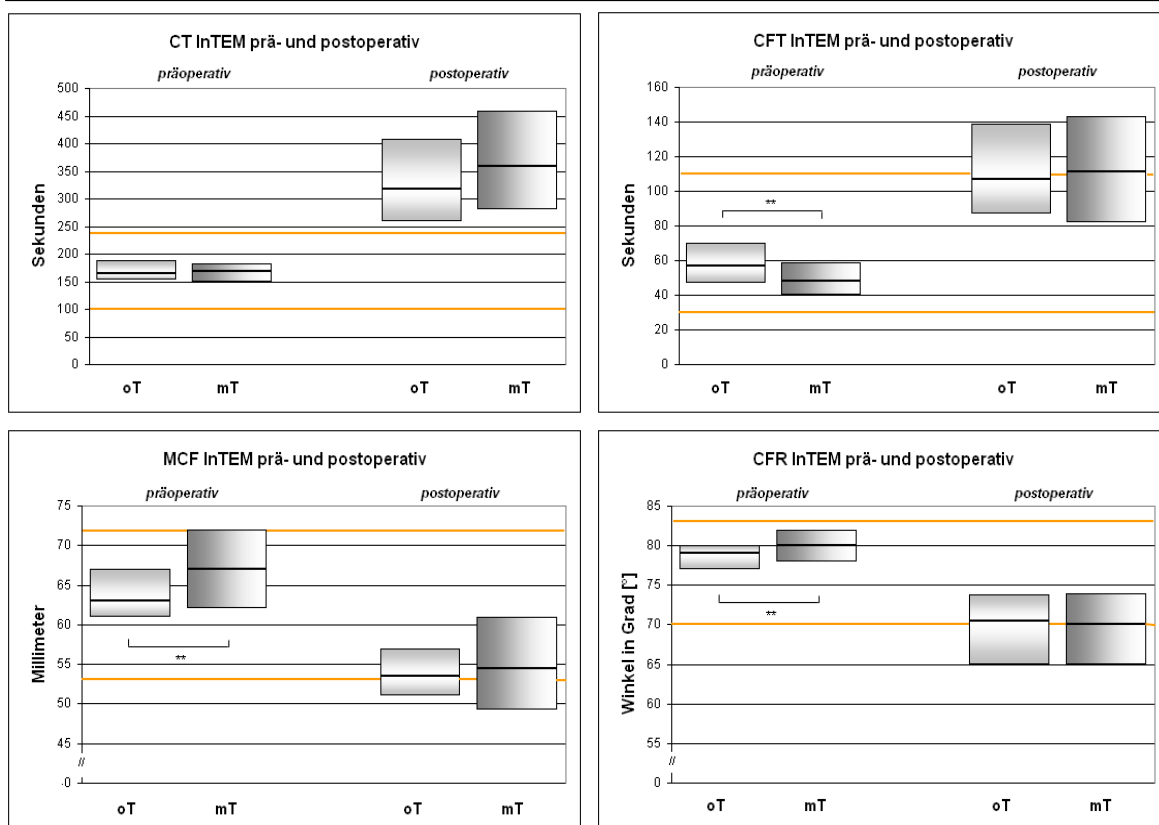


Abb. 12: Boxplots prä- und postoperative INTEM - Werte von Patienten ohne Transfusion (oT) und mit Transfusion (mT; Gabe von EK, TK oder FFP)

ExTEM

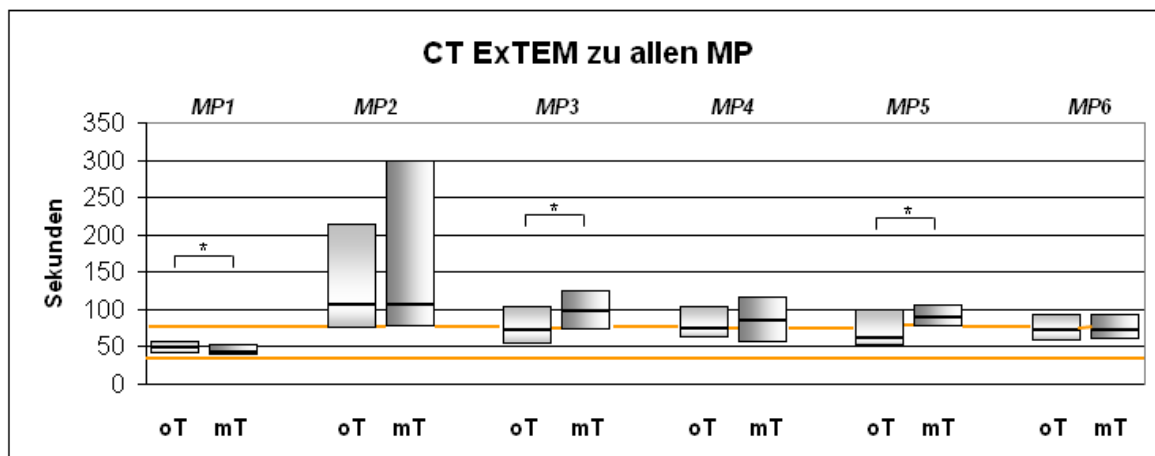


Abb. 13: Boxplots von CT - Werten in ExTEM zu allen sechs Messzeitpunkten (MP) und von Patienten ohne Transfusion (oT) und mit Transfusion (mT) sowie Signifikanzniveaus (*: $p < 0,05$)

In Abbildung 13 ist zu erkennen, dass sich CT ExTEM zu den MP1, 3 und 5 signifikant zwischen den Gruppen ohne und mit Transfusion unterschied. Präoperativ war sie in der Gruppe ohne Transfusion signifikant länger, zu den beiden anderen Messzeitpunkten signifikant kürzer.

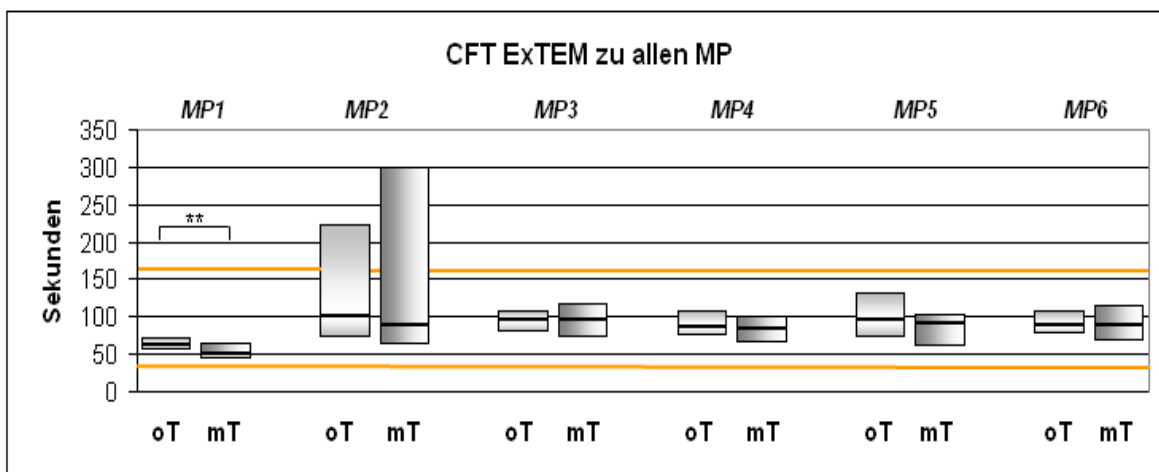


Abb. 14: Boxplots von CFT - Werten in ExTEM zu allen sechs Messzeitpunkten (MP) und von Patienten ohne Transfusion (oT) und mit Transfusion (mT) sowie Signifikanzniveaus (**: $p < 0,01$)

CFT ExTEM unterschied sich nur präoperativ voneinander. Dabei war sie in der Gruppe ohne Transfusion hochsignifikant ($p < 0,001$) länger als in der Gruppe mit Transfusion, wie Abbildung 14 zeigt.

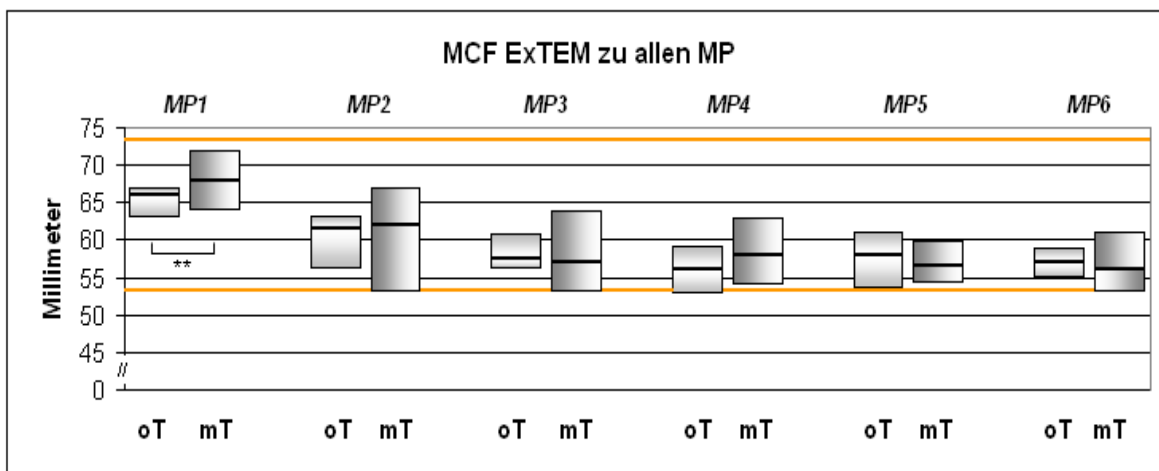


Abb. 15: Boxplots von MCF - Werten in ExTEM zu allen sechs Messzeitpunkten (MP) und von Patienten ohne Transfusion (oT) und mit Transfusion (mT) sowie Signifikanzniveaus (**: $p < 0,01$)

Abbildung 15 ist zu entnehmen, dass MCF ExTEM präoperativ in der Gruppe ohne Transfusion hochsignifikant ($p < 0,001$) kleiner war als in der Gruppe mit Transfusion. Zu den übrigen MP unterschieden sich die Gruppen nicht.

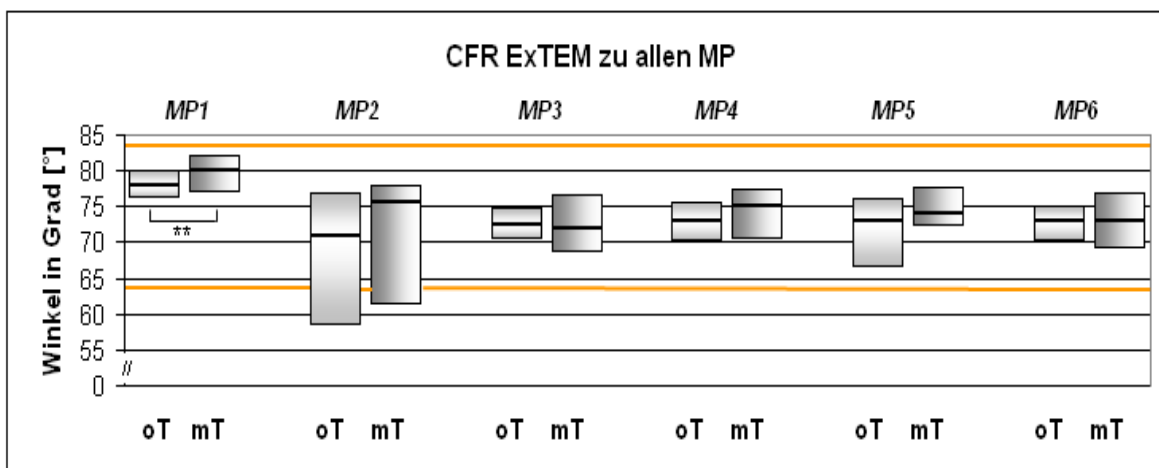


Abb. 16: Boxplots von CFR - Werten in ExTEM zu allen sechs Messzeitpunkten (MP) und von Patienten ohne Transfusion (oT) und mit Transfusion (mT) sowie Signifikanzniveaus (**: $p < 0,01$)

Ebenso wie MCF war CFR in ExTEM präoperativ in der Gruppe ohne Transfusion hochsignifikant niedriger. Zu den folgenden Messzeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar (siehe Abbildung 16).

FibTEM

Außer zum MP2 unterschieden sich die MCF FibTEM - Werte beider Gruppen zu allen Messzeitpunkten signifikant voneinander, wie in Abbildung 17 zu erkennen ist. Der Wert war in der Gruppe ohne Transfusion stets signifikant niedriger als in der Gruppe mit Transfusion. Präoperativ war der Unterschied sogar höchst signifikant ($p < 0,0001$).

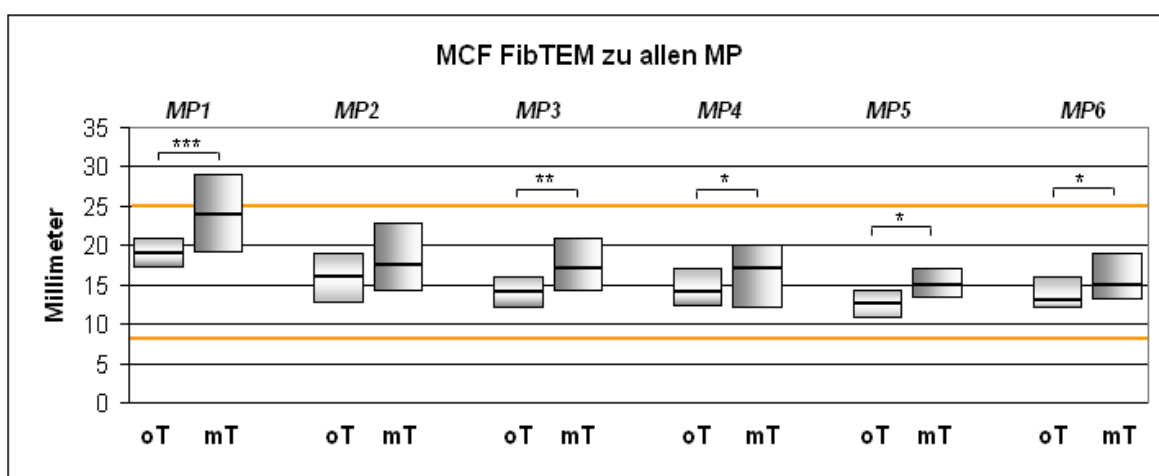


Abb. 17: Boxplots von MCF - Werten in FibTEM zu allen sechs Messzeitpunkten (MP) und von Patienten ohne Transfusion (oT) und mit Transfusion (mT) sowie Signifikanzniveaus (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

Bei den präoperativen Messwerten überraschte, dass Patienten mit intraoperativer Transfusion höchst signifikant höhere MCF - Werte in FibTEM aufwiesen. Dass Patienten mit intraoperativer Transfusion außerdem in InTEM und ExTEM kürzere CFT und höhere MCF sowie CFR aufwiesen, war ebenso unerwartet. Die Patienten mit Transfusion wiesen postoperativ hochsignifikant höhere C - reaktives Protein (CRP) - Werte auf. Ihr cardiales Troponin I (cTI) war sowohl unmittelbar postoperativ als auch 18 Stunden postoperativ signifikant höher als das bei Patienten ohne intraoperative Transfusion.

Der postoperative Blutverlust unterschied sich erstaunlicherweise nicht zwischen den beiden Gruppen.

Ob ROTEM - Werte prädiktive Wertigkeit für intraoperative Transfusionen besitzen, wurde mit den vom Hersteller angegebenen Normwertgrenzen geprüft. Tabelle 8 zeigt die ROTEM - Parameter mit der besten prädiktiven Wertigkeit für intraoperative Transfusionen.

Tab. 8: Übersicht über signifikante Werte für intraoperative Transfusion
Dargestellt sind die präoperativen MCF - Werte für alle Tests über dem Referenzbereich im Zusammenhang mit intraoperativer Transfusion. Fisher = Fisher's Exact Test mit Signifikantniveau, OR = Odds Ratio, 95 % - KI = 95 % - Konfidenzintervall, pos. = positiv, VSW = Vorhersagewert

	Fisher Test	OR (95 % - KI)	pos. VSW	Spezifität
MCF INTEM	p < 0,01	229,7 (2,0 - 14.816,8)	99,5%	99,9%
MCF ExTEM	p < 0,002	261,7 (2,2 - 16.872,8)	99,5%	99,9%
MCF FibTEM	p < 0,0004	11,7 (2,3 - 80,6)	88,9%	95,0%

Patienten, deren MCF in allen Tests zum MP1 über dem Referenzbereich von 72 mm lag, bekamen intraoperativ hochsignifikant häufiger eine Transfusion. Die Berechnung ergab eine hohe OR, da kein Patient mit MCF in InTEM oder ExTEM zum MP1 über dem Referenzbereich keiner intraoperativen Transfusion bedurfte.

Den besten prädiktiven ROTEM - Wert für eine intraoperative Gabe von Blut - oder Plasmaprodukten stellte somit die präoperative MCF in FibTEM dar. Ein hoher

Wert steht für deutlich gesteigerte hämostatische Aktivität zum Ausgangs - MP. MCF FibTEM korrelierte sowohl hochsignifikant mit der Gesamtzahl der Konserven ($r = 0,43$; $R^2 = 0,19$; $p < 0,01$), als auch mit der Anzahl der intraoperativ transfundierten EK ($r = 0,43$; $R^2 = 0,19$; $p < 0,01$). Nur 11,1 % der Patienten mit präoperativ erhöhter MCF in FibTEM bekamen intraoperativ keine Transfusion.

Abbildung 18 zeigt die ROC - Kurven präoperativer MCF in InTEM und FibTEM für intraoperative Transfusion. Die Area under the curve (AUC) der MCF in ExTEM für intraoperative Transfusion beträgt 0,66 (nicht dargestellt).

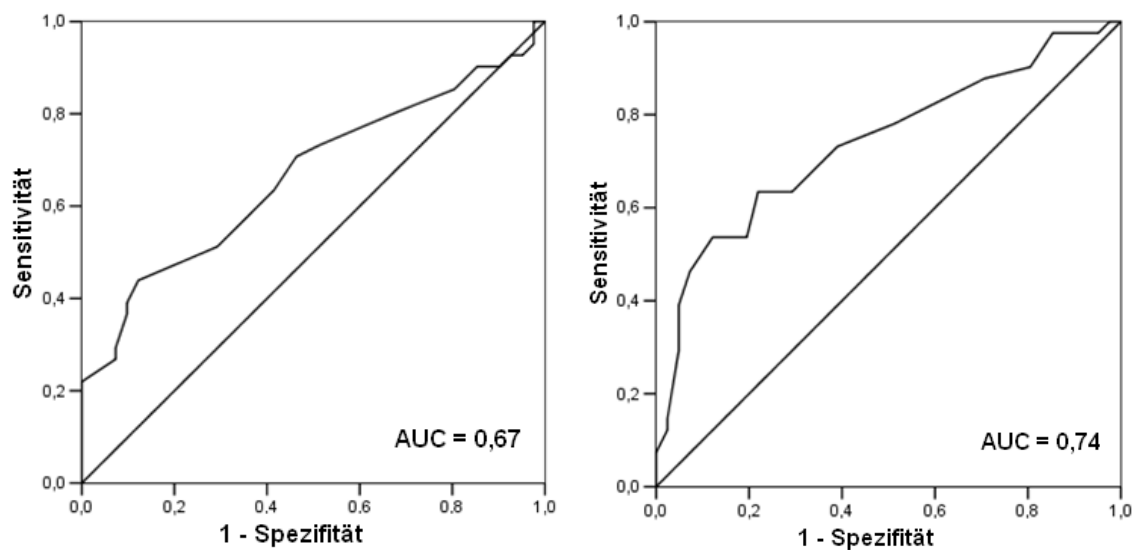


Abb. 18: ROC - Kurven von MCF in InTEM (links) und FibTEM (rechts) zum MP1 für intraoperative Transfusion

Die Differenz der MCF in FibTEM vom MP1 zum MP6 (vgl. Abb. 25 Seite 56) unterschied sich zwischen den Gruppen hochsignifikant ($p < 0,003$). Die OR für Differenzen über 7 mm und intraoperative Therapie beträgt 3,5 (95 % KI 1,3 - 9,9, Spezifität 73 %, $p < 0,009$)

Eine intraoperative Transfusion ist in der Regel keine Folge einer nachweisbaren Hämostasestörung. Ein Abfall des Hämoglobin (Hb) - Wertes unter eine bestimmte Schwelle macht die Gabe von EK notwendig.

5.4.3. Postoperative Transfusion

24,4 % der Patienten wurden innerhalb der ersten 18 postoperativen Stunden transfundiert. Dafür konnten keine Vorhersagewerte in prä - oder postoperativen

ROTEM - Parametern gefunden werden. Das postoperative Transfusionsprofil ist Tabelle 9 zu entnehmen.

Jeder Patient bekam innerhalb der ersten 18 Stunden postoperativ durchschnittlich 0,9 Konserven. Jeder transfundierte Patient 4,1 Konserven. Postoperativ betrug der Anteil derer, die Plasmaprodukte erhielten, 12,2 %. Ein Patient erhielt 800 ml lyophilisiertes Plasma.

Tab. 9: Postoperatives Transfusionsprofil

	Häufigkeit der Gabe (%)	Gesamtanzahl bzw. -menge der Konserven	durchschnittliche Anzahl	Durchschnitt pro transfusionspflichtigem Patienten	Maximale Anzahl bzw. Menge
EK	20,7	28	0,3	1,6	3
TK	6,1	6	0,1	1,2	2
FFP	12,2	42	0,5	4,2	10
Protamin	3,7	12,5 Tsd. IE	160,3 IE	4,2 Tsd. IE	5,0 Tsd. IE
Aprotinin	3,7	3,5 Mio. IE	40 Tsd. IE	1,2 Mio. IE	2,5 Mio. IE

Außerdem bekam jeder Patient durchschnittlich 3415 ± 1879 ml Kristalloide und 1108 ± 695 ml Kolloide verabreicht.

Die höchste Anzahl der einem Patienten insgesamt (intra - und postoperativ) verabreichten Konserven betrug 21 Stück. Er bekam neun EK, zwei TK und zehn FFP; das entspricht knapp sechs Litern Fremdblutbestandteilen.

5.4.4. Postoperativer Blutverlust

Der Median des postoperativen Blutverlusts lag bei 530 ml (25. / 75. Perzentile: 350 / 780 ml). Bei Patienten mit intraoperativer Transfusion war er niedriger (siehe Tabelle 7, Seite 30). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant, was darauf zurück zu führen sein könnte, dass sich der günstige Effekt von TK und FFP auf die Hämostase und der Verdünnungseffekt durch EK aufhoben.

Merkmale, die Patienten mit postoperativem Blutverlust über dem Median (530 ml) von denen unterschieden, deren Blutverlust darunter lag, zeigt Tabelle 10. Besonders hervorzuheben sind die Häufigkeiten, mit denen die beiden gebildeten Gruppen intraoperativ transfundiert wurden. Patienten mit hohem postoperativem Blutverlust hatten wesentlich seltener intraoperativ eine Transfusion erhalten.

Tab. 10: Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „postoperativer Blutverlust über dem Median“ und „unter dem Median“ (530 ml)
 Angegeben sind Häufigkeiten (%) sowie Median (25. / 75. Perzentile)

Merkmal	Median postoperativer Blutverlust > 530ml	Median postoperativer Blutverlust ≤ 530ml	Unterschied (Signifikanz- niveau)
Männer (%)	76,9	44,2	p < 0,01
Alter (Jahre)	67 (59 / 74)	70 (65 / 77)	n.s.
Körpergröße (m)	1,70 (1,65 / 1,8)	1,64 (1,59 / 1,7)	p < 0,0001
Schnitt-Naht-Zeit (h)	3:42 (3:19 / 4:46)	3:17 (2:47 / 3:51)	p < 0,01
<u>präoperativ</u>			
CT InTEM (sec)	171 (158 / 193,5)	162 (148 / 178,5)	p < 0,05
MCF FibTEM (mm)	19 (17 / 23,5)	22 (18 / 27,8)	p < 0,01
<u>intraoperativ</u>			
Therapie ja (%)	38,5	60,5	p < 0,05
<u>postoperativ</u>			
Thrombozytenzahl (Gpt/l)	170 (138 / 185,5)	146 (112 / 189,0)	p < 0,05
CRP (mg/l)	2,45 (2,0 / 4,4)	5,2 (2,0 / 13,9)	p < 0,05

76,9 % der Patienten mit postoperativem Blutverlust über dem Median waren Männer. Frauen hatten im Vergleich zu Männern eine OR von 0,25 (95% KI = 0,1 - 0,7), einen postoperativen Blutverlust oberhalb des Medians zu erleiden. Patienten mit hohem postoperativem Blutverlust waren höchst signifikant größer und hatten eine hochsignifikant längere Schnitt - Naht - Zeit als Patienten mit geringerem postoperativem Blutverlust. Größe und postoperativer Blutverlust korrelierten hochsignifikant miteinander. Patienten, die größer als 1,68 m waren, hatten gegenüber den Kleineren eine OR von 2,9 (95 % KI = 1,1 - 7,8; p < 0,05), postoperativ mehr als 530 ml Blut zu verlieren. Die Korrelation von Schnitt - Naht - Zeit und postoperativem Blutverlust bewegte sich auf dem 1 % - Signifikanzniveau.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl patientenspezifische Merkmale wie Geschlecht, Alter und Körpergröße als auch die OP - Zeiten Einfluss auf ROTEM - Werte nahmen und mit dem Blutverlust im Zusammenhang standen.

Die präoperativen ROTEM - Werte der beiden Patientengruppen unterschieden sich bis auf zwei Ausnahmen nicht. Auch prä - oder postoperative ROTEM - Werte korrelierten überraschenderweise nicht mit dem postoperativem Blutverlust.

5.5. Epidemiologische Daten und ihr Einfluss auf die ROTEM - Werte

Wie in Kapitel 5.4. bereits angesprochen wurde, konnten auch in epidemiologischen Patientendaten Parameter gefunden werden, die mit erhöhten Blutverlusten verbunden waren.

Deshalb war von speziellem Interesse, inwieweit das Geschlecht und Alter des Patienten sowie OP - Zeiten die ROTEM - Ausgangswerte beeinflussten.

5.5.1. Alter und Geschlecht des Patienten und seine ROTEM - Werte

Abbildung 19 zeigt die Geschlechts - (links) sowie die Altersabhängigkeit (rechts) der präoperativen MCF in FibTEM. Der Cut - off - Wert wurde bei 67,8 Jahren angesetzt (entspricht dem Mittelwert). Weibliche Patienten hatten signifikant höhere MCF - Ausgangswerte in FibTEM als männliche. 28 % der Frauen wiesen vor der Operation pathologisch hohe MCF - Werte in FibTEM auf. Bei den Männern waren es nur 18 %. Außerdem wiesen ältere Patienten ebenfalls signifikant höhere Werte auf. Während Patienten unter 67,8 Jahre nur in 16 % der Fälle präoperativ pathologisch hohe MCF - Werte hatten, waren es bei den älteren 27 %.

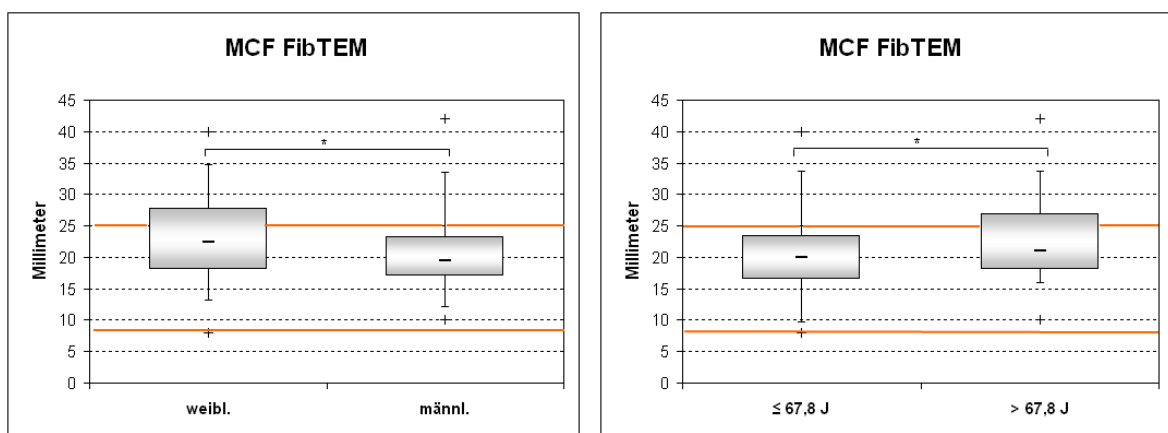


Abb. 19: Boxes und Whiskers, links Geschlechts-, rechts Altersabhängigkeit der MCF im präoperativen FibTEM, beide unterschieden sich signifikant (*: $p < 0,05$)

5.5.2. OP - Zeiten und ROTEM

Die Schnitt - Naht - Zeit und Anästhesiedauer korrelierten zu keiner Zeit mit ROTEM - Parametern. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die signifikante Korrelation von ROTEM - Parametern und der Bypassdauer bzw. Aortenklammzeit.

Tab. 11: Übersicht über Korrelationen von OP - Zeiten und ROTEM - Werten
Signifikante Korrelationen (Korrelationskoeffizient r) zwischen ROTEM - Parametern und Bypassdauer oder Ischämiezeit, jeweils mit Signifikanzniveau (*: $p < 0,05$)

ROTEM - Parameter	Bypassdauer	Ischämiezeit
CFT ExTEM MP1	-0,23 *	
MCF ExTEM MP1	0,24 *	
CFR ExTEM MP1	0,24 *	0,24 *
MCF FibTEM MP6	0,22 *	0,29 *

Je höher die präoperative hämostatische Aktivität, desto länger waren die Patienten anschließend an der HLM. Lange Bypasszeiten und lange Aortenklammzeiten korrelierten mit hohen postoperativen MCF FibTEM - Werten.

5.6. Risikofaktoren als Ursache für Atherosklerose

Wie oben dargestellt wies ein Teil der Patienten eine gesteigerte präoperative Gerinnungsneigung auf. Dennoch waren diese ROTEM - Werte mit erhöhten Blutverlusten bzw. Transfusionspflichtigkeit verbunden. Es sollte für diesen scheinbaren Widerspruch eine plausible Erklärung gefunden werden. Die Hypothese lautet: Da eine Vielzahl (76,8 %) der Patienten an KHK litt, die mit gesteigerter Hämostase aber brüchigen Gefäßen vergesellschaftet ist, kommt es vermehrt zu chirurgischen Blutungen und somit verlängerten OP - Zeiten. Eine entsprechende Kausalität für erhöhten Blutverlust soll aufgezeigt werden.

5.6.1. Risikofaktoren und entsprechende Therapie

Die bekannten Risikofaktoren für Atherosklerose, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus, wurden erfasst. Nikotinabusus als ein weiterer verbreiteter Faktor zur Entstehung der KHK wurde nicht einheitlich im Anästhesieprotokoll dokumentiert. Stattdessen wurde die damit verbundene Nebendiagnose periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) erfasst. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Haupt - oder Nebendiagnosen und entsprechender Therapie mit intraoperativen Transfusionen. Die Häufigkeitsverteilung ist Tabelle 12 zu entnehmen. Tendenziell hatten Patienten mit oben genannten Diagnosen überraschenderweise seltener intraoperative Transfusionen.

Tab. 12: Atherosklerose - assoziierte Diagnosen sowie Therapien bei Patienten mit bzw. ohne intraoperative Transfusion mit Häufigkeit (%)

Häufigkeit des Merkmals (%)	Patienten ohne intraoperative Transfusion	Patienten mit intraoperativer Transfusion
koronare Herzkrankheit	70,7	82,9
Klappenersatz oder - rekonstruktion	51,1	41,5
periph. arterielle Verschlusskrankheit	12,2	17,1
ASS - Einnahme	65,9	63,4
Hyperlipoproteinämie	29,3	46,3
Statin - Einnahme	61,0	78,1
Diabetes mellitus	31,7	43,9
Insulin / orale Antidiabetika - Gabe	31,7	39,0

Tabelle 13 zeigt Unterschiede in atherosklerose - assoziierten Laborparametern zwischen Patienten mit und ohne intraoperativer Transfusion.

Am deutlichsten unterschieden sich die Werte des roten Blutbildes, die bei Patienten mit intraoperativer Transfusion präoperativ höchst signifikant niedriger waren, was wenig überraschte.

Tab. 13: Atherosklerose - assoziierte präoperative Laborparameter bei Patienten mit bzw. ohne intraoperative Transfusion

Mediane (25. / 75. Perzentile) mit Signifikanzniveaus

Merkmal	Patienten ohne intraoperative Transfusion	Patienten mit intraoperativer Transfusion	Signifikanz-niveau
Quick (%)	103 (94 / 112)	108 (101 / 113)	n.s.
aPTT (sec)	29,0 (27 / 32,5)	31,5 (29,8 / 36,0)	p < 0,01
Fibrinogen (g/l)	3,9 (3,3 / 4,4)	4,3 (3,4 / 5,3)	p < 0,05
Thrombozytenzahl (Gpt/l)	226 (195 / 277)	257 (188 / 319)	n.s.
Erythrozytenzahl (Tpt/l)	4,8 (4,6 / 5,0)	4,3 (3,9 / 4,6)	p < 0,0001
Hämoglobin (mmol/l)	9,1 (8,7 / 9,4)	7,8 (6,9 / 8,5)	p < 0,0001
Hämatokrit	0,43 (0,42 / 0,44)	0,39 (0,34 / 0,42)	p < 0,0001
Leukozytenzahl (Gpt/l)	7,6 (6,7 / 9,0)	8,0 (6,4 / 9,4)	n.s.
CRP (mg/l)	3,2 (2,0 / 7,4)	8,6 (2,7 / 19,8)	p < 0,01
Card. Troponin I (mg/ml)	0,01 (0,01 / 0,04)	0,03 (0,01 / 0,12)	p < 0,05
Cholesterin (mmol/l)	4,8 (4,1 / 5,1)	4,5 (4,0 / 5,4)	n.s.
Triglyceride (mmol/l)	1,7 (1,3 / 2,4)	1,8 (1,3 / 2,2)	n.s.
Harnsäure (µmol/l)	345 (294 / 407)	313 (225 / 392)	p < 0,05
Glucose (mmol/l)	6,5 (5,7 / 9,2)	5,9 (5,4 / 8,0)	n.s.

Patienten ohne intraoperative Transfusion wiesen präoperativ signifikant niedrigere CRP - Werte und cardiales Troponin I auf. Risikofaktoren wie Cholesterin -, Triglycerid - oder Glukose - Werte unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

5.6.2. PaVK und ROTEM

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer dokumentierten paVK und präoperativen ROTEM - Werten, die eine Hyperkoagulabilität anzeigen. Diese Tatsache kann ggf. auch durch die Lücken in der Dokumentation erklärt werden.

Ein Diabetiker hatte eine OR von 7,3 (95 % KI = 1,4 - 49,8) mindestens einen Bypass zu erhalten (p < 0,007, pVW = 93,6 % , Spezifität = 89,5 %). Ein Patient, der mindestens einen Bypass bekam, hatte eine OR von 3,4 (95 % KI = 1,0 - 12,5) postoperativ einen Blutverlust über dem Median zu erleiden (p < 0,04 , nVW = 73,7 % , Sensitivität = 87,2 %). Es bestand allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Häufigkeiten, mit denen ein Diabetiker und ein Nicht - Diabetiker postoperativ vermehrt Blut verloren.

5.7. ROTEM und Laborwerte

5.7.1. ROTEM und Werte des roten Blutbilds

Das rote Blutbild von Patienten, die intraoperativ eine Transfusion bekamen, war schon präoperativ hochsignifikant schlechter als das der Patienten ohne Transfusion (siehe Tabelle 13 auf Seite 41). Ein zu niedriger Hb - Wert ist letztendlich der Ausschlag für die Entscheidung zur EK - Transfusion. Warum die Patienten bereits vor der Operation ein schlechteres rotes Blutbild hatten, kann retrospektiv nicht mehr eruiert werden. Sie besaßen jedoch wie oben beschrieben höhere MCF - Werte. Es bestand eine inverse Korrelation zwischen MCF und Hb (nicht dargestellt).

Erwartungsgemäß zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Erythrozytenzahl, Hämoglobinwert und Hämatokrit (Hk) mit MCF und CFR.

Entsprechend korrelierten die Werte positiv mit CFT. Präoperativ zeigte sich der stärkste Zusammenhang zwischen den Werten. Auch die präoperativen ROTEM - Werte korrelierten gut mit postoperativen Blutbildparametern. Ebenso korrelierten präoperative Blutbildwerte gut mit postoperativen ROTEM - Werten. Exemplarisch sind in Abbildung 20 die Streudiagramme für den positiven Zusammenhang präoperativer CFT in ExTEM mit dem präoperativen Hb (links) und den negativen Zusammenhang des präoperativen Hb mit postoperativer MCF in FibTEM gezeigt.

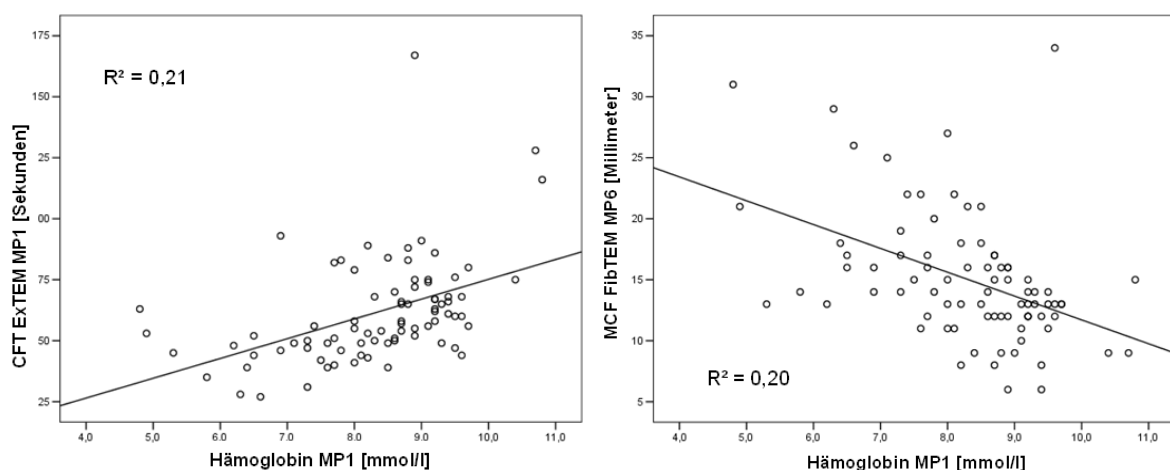


Abb. 20: Streudiagramme für CFT ExTEM und Hb zum MP1 (links, $r = 0,53$) sowie MCF FibTEM MP6 und Hb MP1 (rechts, $r = -0,48$) mit Bestimmtheitsmaß R^2

Lediglich der Zusammenhang postoperativer ROTEM - Werte mit postoperativen Blutbildparametern war erwartungsgemäß schlecht. Dies ist vermutlich eine Folge der Beeinträchtigung aller Werte durch intraoperative Transfusionen (v.a. mit EK) und Volumengaben. Der Hämoglobinwert fiel von prä - zu postoperativ im Median um 26,7 %. MCF in FibTEM fiel im Median um 30 %, der CFR - Wert in ExTEM hingegen nahm nur 7,6 % ab.

5.7.2. ROTEM und C - reaktives Protein

Ob die oben beschriebene Korrelation auch für CRP und ROTEM - Werte gefunden werden kann, wurde im Folgenden überprüft. Damit soll gezeigt werden, dass ROTEM eine Akut - Phase - Reaktion anzeigen kann.

Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen ROTEM - Parametern und CRP zu prä - und postoperativen Messzeitpunkten. Tabelle 14 bietet einen Überblick über die Abhängigkeit von ROTEM - Werten und CRP zum MP1 (links) und MP6 (rechts). Mit 0,65 ergab sich der höchste Korrelationskoeffizient präoperativ zwischen MCF in FibTEM und CRP. Das dazugehörige Streudiagramm ($r = 0,67$ und $R^2 = 0,45$) zeigt Abbildung 21 links.

Tab. 14: Signifikante Korrelationen zwischen präoperativen ROTEM - Parametern und C-reaktivem Protein (links) und postoperativen Werten (rechts)

Korrelationskoeffizienten zwischen präoperativen bzw. postoperativen ROTEM - Parametern und CRP - Werten zum jeweiligen MP, hochsignifikant ab $r = 0,31$

			CRP MP1					CRP MP6	
Messpunkt 1	InTEM	CFT	-0,52	-**	Messpunkt 6	InTEM	CFT	-0,28	-**
		MCF	0,50	**			MCF	0,39	**
		CFR	0,52	**			CFR	0,30	*
	ExTEM	CFT	-0,57	-**		ExTEM	CFT	-0,31	-**
		MCF	0,63	**			MCF	0,37	**
		CFR	0,55	**			CFR	0,27	*
	Fib-TEM	MCF	0,65	**		Fib-TEM	MCF	0,38	**

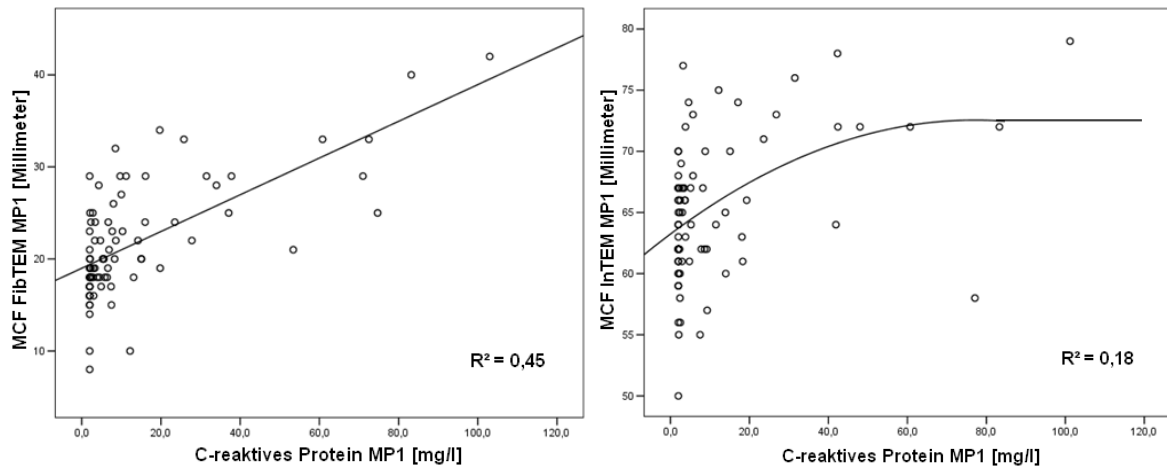


Abb. 21: Streudiagramme von MCF in FibTEM und CRP zum MP1 (links) und MCF InTEM und CRP zum MP6 mit logarithmischer Trendlinie und R^2 (Bestimmtheitsmaß)

Der größte Korrelationskoeffizient von postoperativen ROTEM - Werten und CRP zeigte sich zwischen den Werten MCF InTEM und CRP ($r = 0,45$; $R^2 = 0,19$). Das Diagramm ist in Abbildung 21 rechts zu sehen.

Auch CRP und ROTEM - Werte korrelierten miteinander. Hohe Entzündungswerte, die für eine akute Phase sprechen, hingen mit gesteigerter Gerinnungsneigung zusammen.

5.7.3. ROTEM und Leukozytenzahl

Leukozytenzahl und ROTEM - Werte korrelierten ebenfalls gut miteinander.

Präoperativ bestand eine starke positive Korrelation der Leukozytenzahl mit MCF in ExTEM ($r = 0,39$), wie das Streudiagramm in Abbildung 22 links verdeutlicht.

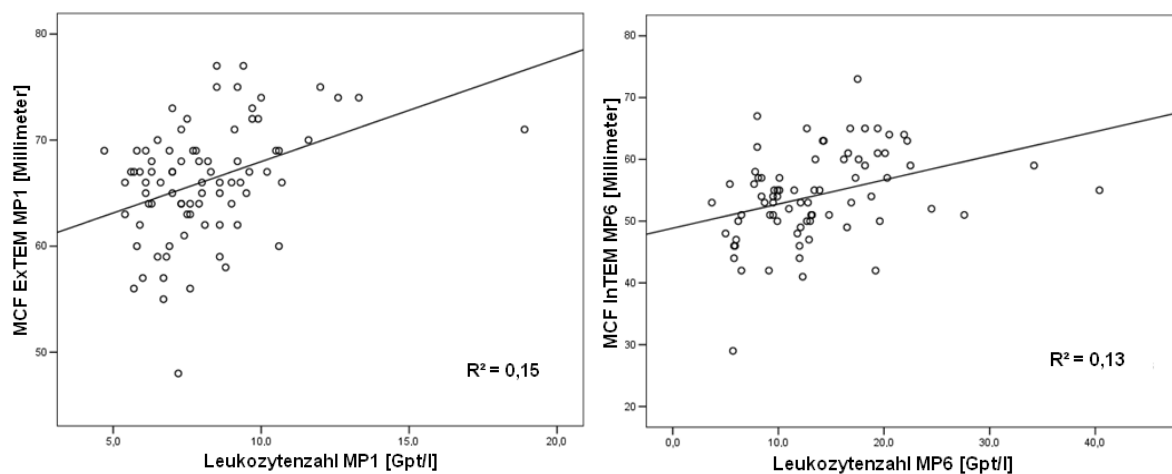


Abb. 22: Streudiagramme der Korrelation zwischen präoperativer MCF in ExTEM (links) und postoperativer MCF InTEM (rechts) mit der Leukozytenzahl zum jeweiligen MP, dargestellt mit Trendlinie und R^2 = Bestimmtheitsmaß

Zwischen postoperativer Leukozytenzahl und MCF in InTEM bestand eine höchst signifikante Korrelation ($p < 0,01$), wie Abbildung 20 zu entnehmen ist.

Die Leukozytenzahl zum MP1 korrelierte höchst signifikant mit der zum MP 6 ($p < 0,01$; nicht dargestellt). Bei Patienten mit hohen Ausgangswerten stiegen also die Leukozytenzahlen postoperativ massiv an.

Es bestanden deutliche Unterschiede in den Laborwerten, die eine Akute - Phase - Reaktion anzeigen zwischen den Patientengruppen mit und ohne intraoperative Transfusion.

5.7.4. ROTEM und cardiales Troponin I

Das cardiale Troponin I läßt Rückschlüsse auf Herzmuskelischämien durch atherosklerotisch veränderte Koronararterien zu. Aus diesem Grund wurde geprüft, ob dieser Wert im Zusammenhang mit ROTEM - Werten stand.

Das cTI korrelierte nicht mit ROTEM - Werten, die zum gleichen Messzeitpunkt erhoben wurden. Es bestand jedoch ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen CRP und cTI zum MP1 ($p < 0,01$; $r = 0,57$; $R^2 = 0,32$). Auch die postoperativen Werte korrelierten signifikant ($p < 0,05$; $r = 0,52$, $R^2 = 0,27$).

Es kann also in ROTEM lediglich ein indirekter Hinweis auf Atherosklerose gefunden werden.

Im Zusammenhang zwischen prä - und postoperativen Werten in ROTEM und cTI wurden Hinweise auf mögliche Spätkomplikationen wie Re - Infarkte oder Re - Okklusion gesucht.

MCF im FibTEM zum MP1 und cTI zum MP6 korrelierten signifikant positiv ($p < 0,05$).

Ein signifikanter positiver Zusammenhang ergab sich zwischen MCF in ExTEM zum MP1 über dem Referenzbereich (72 mm) und cTI zum Messzeitpunkt 18 Stunden postoperativ über 12 ng/ml (künstlicher Cut - off - Wert). Die OR für diese Konstellation lag bei 6,2 (95 % KI = 1,1 - 37,0) gegenüber Patienten, deren präoperative MCF in ExTEM kleiner oder gleich der Normwertobergrenze (72 mm) war. Der negative Vorhersagewert betrug 86 %, die Sensitivität 94 %.

Patienten mit präoperativ gesteigerter Gerinnungsneigung hatten also 18 Stunden postoperativ deutlich erhöhte Werte des cTI. Dies könnte einen Hinweis auf spätere Komplikationen wie thrombotische Ereignisse liefern.

Das zweite Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, zu ermitteln, welchen Einfluss gerinnungswirksame Medikamente und Transfusionen und auf ROTEM - Werte hatten.

5.8. Einfluss von gerinnungswirksamen Medikamenten

68,7 % der Patienten erhielten präoperativ TAH (64,6 % Acetylsalicylsäure, ASS). 8,5 % der Patienten erhielten eine Kombination aus ASS und Clopidogrel und ein Patient wurde ausschließlich mit Clopidogrel behandelt. Ob diese, meist schon über Jahre hinweg verabreichte, Medikation einen Effekt auf ROTEM - Werte hatte, wurde überprüft.

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der präoperativen Einnahme von TAH und den präoperativen ROTEM - Parametern. Präoperativ unterschieden sich zwischen den Gruppen mit und ohne präoperative TAH - Einnahme lediglich CFT in ExTEM (Median, 25. / 75. Perzentile: 58, 50 / 70 sec bzw. 51, 42 / 65 sec, $p < 0,05$). Auch die Häufigkeit der intraoperativen Transfusion unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (51 % bzw. 48 %), das entspricht wie erläutert auch der Häufigkeit der EK - Gaben. TK wurden bei Patienten mit TAH in 10,5 % der Fälle, bei Patienten ohne TAH in 4 % der Fälle transfundiert. FFP bekamen 3,5 % der Patienten mit TAH, 8 % der Patienten ohne TAH.

Postoperativ wiesen die Patienten mit präoperativer TAH - Einnahme längere CFT (Median, 25. / 75. Perzentile: 116, 94 / 142 sec bzw. 90, 79 / 126 sec, $p < 0,05$) sowie niedrigere CFR (Median, 25. / 75. Perzentile: 69, 65 / 73 ° bzw. 74, 70 / 75 °, $p < 0,01$) in InTEM auf. Patienten, die präoperativ TAH einnahmen, erlitten postoperativ einen hochsignifikant höheren Blutverlust als Patienten ohne TAH (Median, 25. / 75. Perzentile: 625, 438 / 795 ml bzw. 360, 275 / 590 ml, $p < 0,01$). Für die Häufigkeit des erhöhten Blutverlusts im Vergleich beider Gruppen ergab

sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,04$). Die OR betrug 3,2 (95 % KI = 1,0 - 10,1). Der negative Vorhersagewert betrug 72 % und die Sensitivität 82 %. 28 % der Patienten mit TAH bekamen postoperativ eine Transfusion (23 % EK, 7 % TK, 14 % FFP). Bei Patienten ohne präoperative TAH - Einnahme wurden postoperativ nur 16 % transfundiert (16 % EK, 4 % TK, 8 % FFP). Wie oben erwähnt bestand eine Ungleichverteilung der Fallzahl in den Gruppen.

Der eklatante Unterschied zwischen den Gruppen im postoperativen Blutverlust scheint also nicht auf unterschiedliche intraoperative Transfusionen zurück zu führen sein. Die Schnitt - Naht - Zeit war jedoch bei Patienten mit TAH signifikant länger (Median, 25. / 75. Perzentile: 3:41, 3:05 / 4:25 h bzw. 3:22, 2:49 / 3:41 h, $p < 0,05$), was wiederum die Atherosklerose - Hypothese stützt.

5.9. Effekte einer Transfusion auf ROTEM - Parameter

Es sollte ermittelt werden, ob und wie intraoperative Gaben von Blut - und Plasmaprodukten die ROTEM - Werte beeinflussten.

5.9.1. Transfusionsbedingte Veränderungen in ROTEM

Ob eine intraoperative Transfusion mit Blut - und / oder Plasmaprodukten einen Effekt auf die ROTEM - Werte hatte, wurde überprüft, indem zum einen CT - Werte in ExTEM zwischen den Gruppen mit speziellen Transfusion (mT, EK, TK, FFP) und ohne Transfusion zu verschiedenen Messpunkten verglichen wurden und zum Anderen die Differenzen zwischen CT ExTEM - bzw. MCF FibTEM - Werten vor und nach Transfusion gebildet und zwischen den Gruppen (oT, mT, EK, TK, FFP) verglichen wurden.

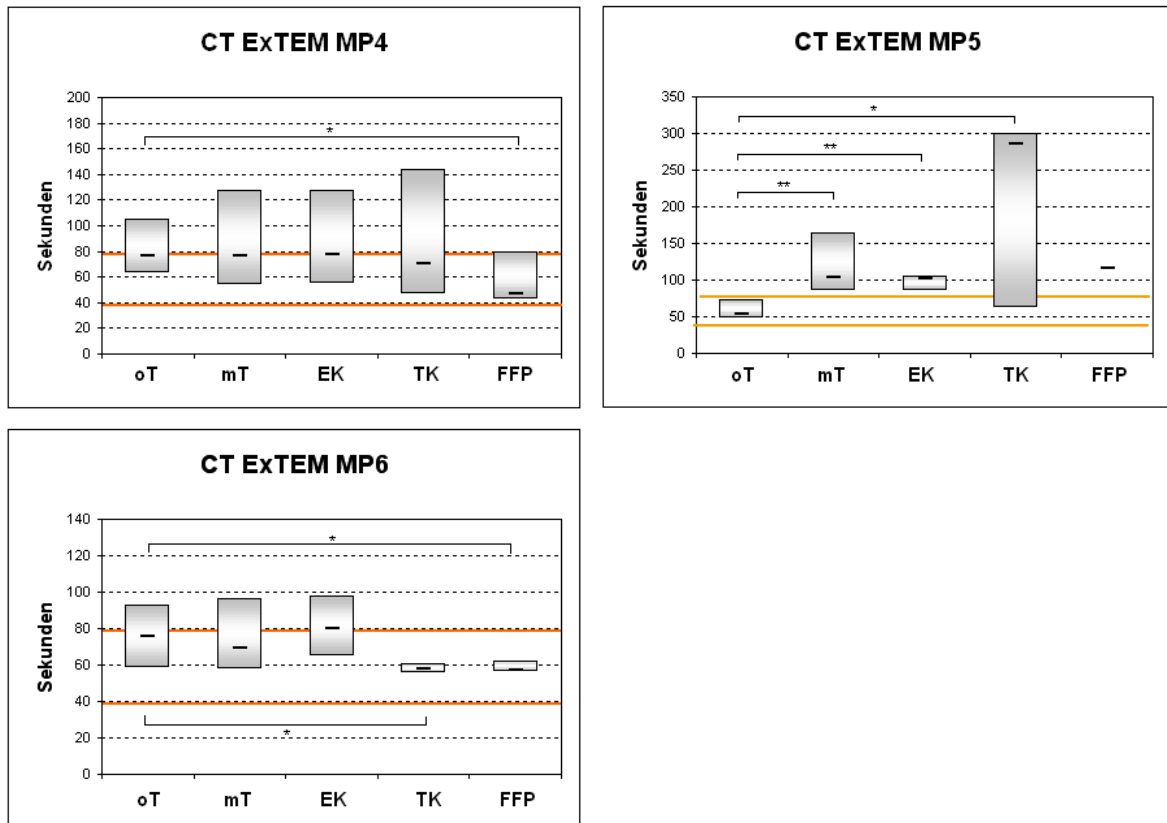


Abb. 23: Box Plots mit Signifikanzniveaus (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$) für den Unterschied zwischen den Gruppen ohne Transfusion (oT) und mit intraoperativer Transfusion (mT, EK, TK, FFP), orangefarben sind die Normwertgrenzen dargestellt

In Abbildung 23 sind die Boxplots der CT ExTEM - Werte für alle Gruppen zu MP4, 5, und 6 (postoperativ) dargestellt. Zum intraoperativen MP4 unterschied sich lediglich die Gruppe FFP von oT, während zum MP5 alle Gruppen von oT verschieden waren (für FFP fehlen entsprechende Fallzahlen). Postoperativ waren die Gruppen TK und FFP verschieden von Gruppe oT. In diesem Diagramm erkennt man die Heterogenität der Gruppe mT, die sich aus den Gruppen EK, TK und FFP zusammensetzt.

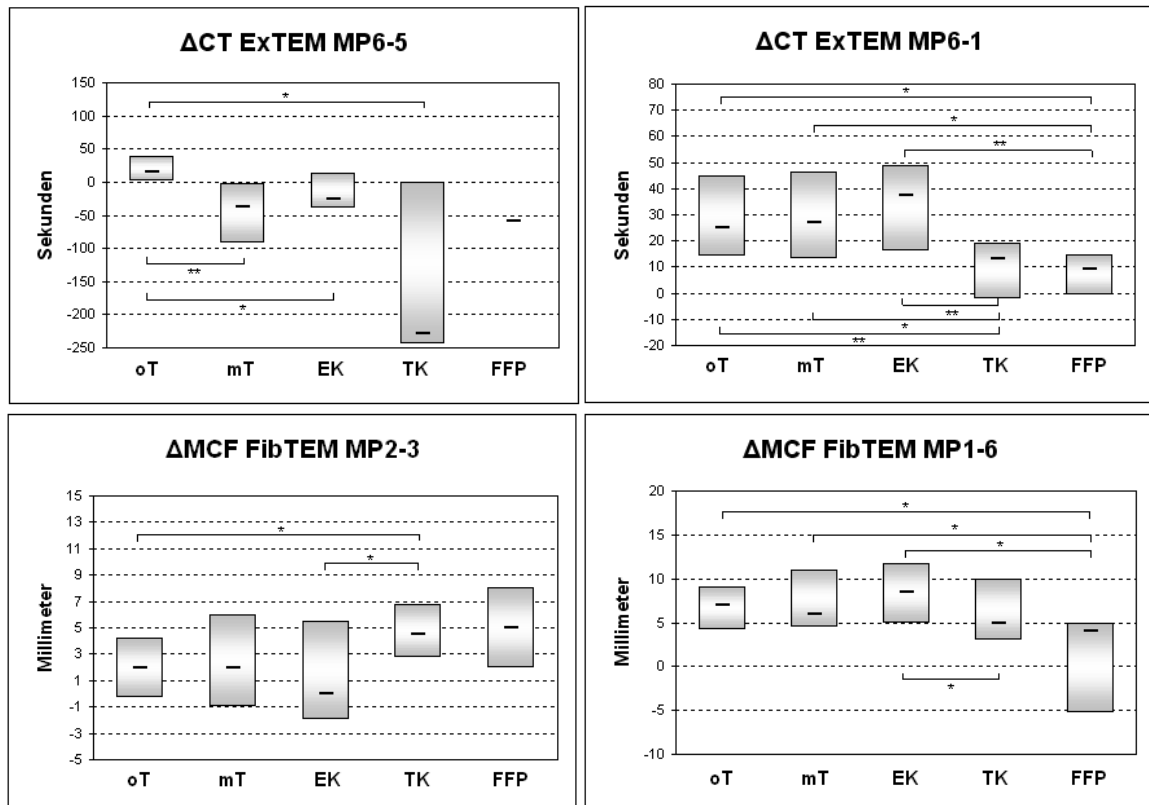


Abb. 24: Box Plots mit Signifikanzniveaus (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$) für den Unterschied in Veränderungen vor und nach einer Transfusion zwischen den Gruppen

Den Diagrammen in Abbildung 24 ist zu entnehmen, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ohne Transfusion, mit Transfusion und mit einer speziellen Transfusion bestanden. CT ExTEM verkürzte sich von MP5 zu MP6 signifikant in Gruppe TK, während sie sich in Gruppe oT verlängerte. Die Differenz der CT ExTEM - Werte von prä - zu postoperativ unterschied sich zwischen allen Gruppen signifikant. Durch TK - Gabe wurde die MCF FibTEM von MP2 zu MP3 verkürzt. Im Effekt auf die Differenz der MCF FibTEM von prä - zu postoperativ unterschieden sich alle Gruppen voneinander. In Gruppe FFP verringerte sich die MCF am wenigsten.

5.9.2. Individuelle Patientenwerte und Transfusionen

Es wurde überprüft, ob sich die Werte vor und nach einer Transfusion signifikant unterschieden.

CT in ExTEM fiel nach einer Transfusion (alle MP zusammengefasst) signifikant ab ($p < 0,03$). Dieser Effekt konnte in der Gruppe ohne Transfusion nicht beobachtet werden.

MCF in FibTEM fiel allerdings ebenfalls signifikant ab ($p < 0,02$), was ohne Transfusion zwischen denselben Messpunkten nicht beobachtet wurde.

In der Gruppe mit Transfusion zum MP 4 nahmen sowohl MCF in ExTEM als auch in FibTEM zwischen den Messpunkten vor und nach Transfusion signifikant ab ($p < 0,008$ bzw. $p < 0,05$). Dieser Effekt wurde wiederum nicht in der Gruppe ohne Transfusion beobachtet.

Eine Transfusion hatte folglich einen Einfluss auf ROTEM - Werte.

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Frage, ob verschiedene Blutkonserven unterschiedliche Veränderungen in ROTEM - Werten bewirken.

Im Vergleich zu Patienten ohne Transfusion wiesen die Patienten mit Transfusion (Gabe von EK, TK und FFP in eine Gruppe zusammengefasst) vor der Transfusion höhere MCF in FibTEM auf ($p < 0,02$), wie in Kapitel 5.4. bereits beschrieben wurde. Dieser Unterschied bestand nach der Transfusion weiterhin ($p < 0,02$), obwohl MCF in FibTEM nach Transfusion signifikant sank ($p < 0,02$).

EK - Gabe

50 % aller Patienten erhielten zwischen Messpunkt 3 und 6 im Median zwei EK.

Die CT in ExTEM war in der Gruppe mit EK vor der Transfusion signifikant länger als zum selben Messpunkt in der Gruppe ohne Transfusion ($p < 0,04$). MCF in FibTEM war signifikant höher als bei Patienten ohne Transfusion ($p < 0,03$). Die gleichen Unterschiede zeigten sich allerdings auch noch nach der Transfusion (je $p < 0,03$). MCF in FibTEM fiel auch nach EK - Gabe signifikant ab ($p < 0,02$).

Abbildung 25 zeigt Diagramme, welche die Veränderung der CT in ExTEM (links) sowie des MCF FibTEM - Wertes (rechts) von vor zu nach der EK - Gabe jedes einzelnen transfundierten Patienten zeigt.

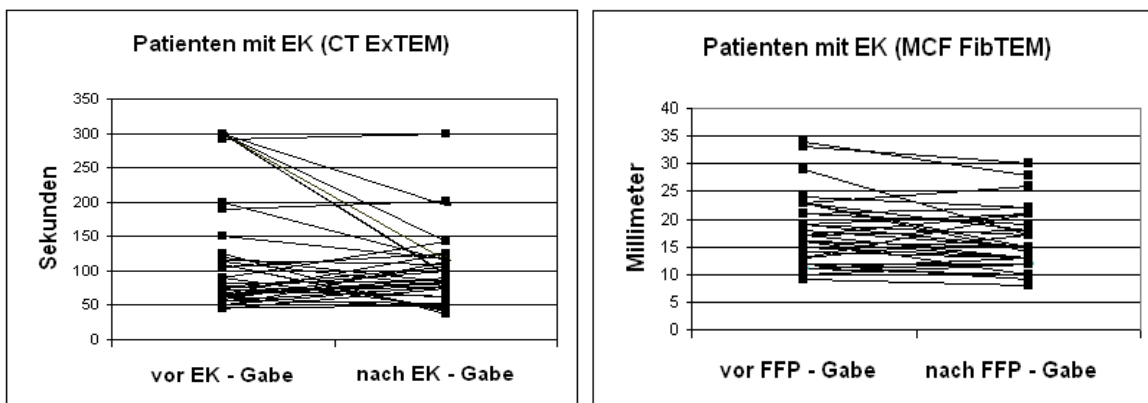


Abb. 25: Diagramme individueller Werte der CT ExTEM (links) und MCF - Werte in FibTEM (rechts) bei Patienten mit EK - Therapie vor und nach der Transfusion

46 % der Patienten, die zuerst EK bekamen, erhielten zunächst nur eine Konserve davon. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ROTEM - Werten vor und nach der EK - Gabe.

Ebenfalls 46 % erhielten gleich zwei EK. In diesem Fall war MCF in FibTEM nach EK - Gabe signifikant ($p < 0,02$) geringer als vor der Transfusion.

Die Indikation zur EK - Gabe war sicher keine vermehrte Blutungsneigung, sondern ein Abfall des Hämoglobinwertes. Wie in Kapitel 5.7.1. dargestellt ist, korrelierte dieser invers mit der in ROTEM detektierten Hämostaseaktivität.

Kapitel 5.5.1. beschäftigte sich mit dem Effekt des Geschlechts auf ROTEM - Werte. Hatte es auch einen Einfluss auf die Wirkung der EK?

44 % der Patienten, die intraoperativ zuerst EK bekamen, waren männlich. Bei ihnen war nach der ersten EK - Gabe MCF in ExTEM signifikant niedriger ($p < 0,05$) als vorher. Bei den Frauen, die intraoperativ zuerst EK bekamen, war nach der ersten EK - Gabe MCF in FibTEM signifikant niedriger ($p < 0,03$) als vorher, nicht so bei den Männern.

Es kann also festgestellt werden, dass sich die ROTEM - Werte im Verlauf der Operation geschlechtsspezifisch verhielten und die Gabe von EK bei Männern und Frauen unterschiedliche Effekte bewirkte.

TK - Gabe

Die Fallzahl der Patienten mit TK - Therapie lag bei $n = 7$. Außerdem erhielten die betroffenen Patienten immer zusätzlich EK. Die ROTEM - Werte vor der TK -

Gabe unterschieden sich daher nicht signifikant von denen in der Gruppe ohne Transfusion zum MP 6 (Median vom Zeitpunkt der TK - Gabe). Nach der TK - Gabe verkürzten sich CT und CFT in ExTEM signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,02$) und MCF und CFR in ExTEM erhöhten sich signifikant ($p < 0,02$ bzw. $p < 0,03$). Diese Effekte werden in den Diagrammen der Abbildung 26 veranschaulicht. MCF in FibTEM jedoch verminderte sich signifikant ($p < 0,05$, nicht dargestellt), was auf einen Verdünnungseffekt durch zusätzliche EK - Gaben zurückzuführen sein könnte.

Postoperativ war CT in ExTEM in der Gruppe mit TK signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Transfusion.

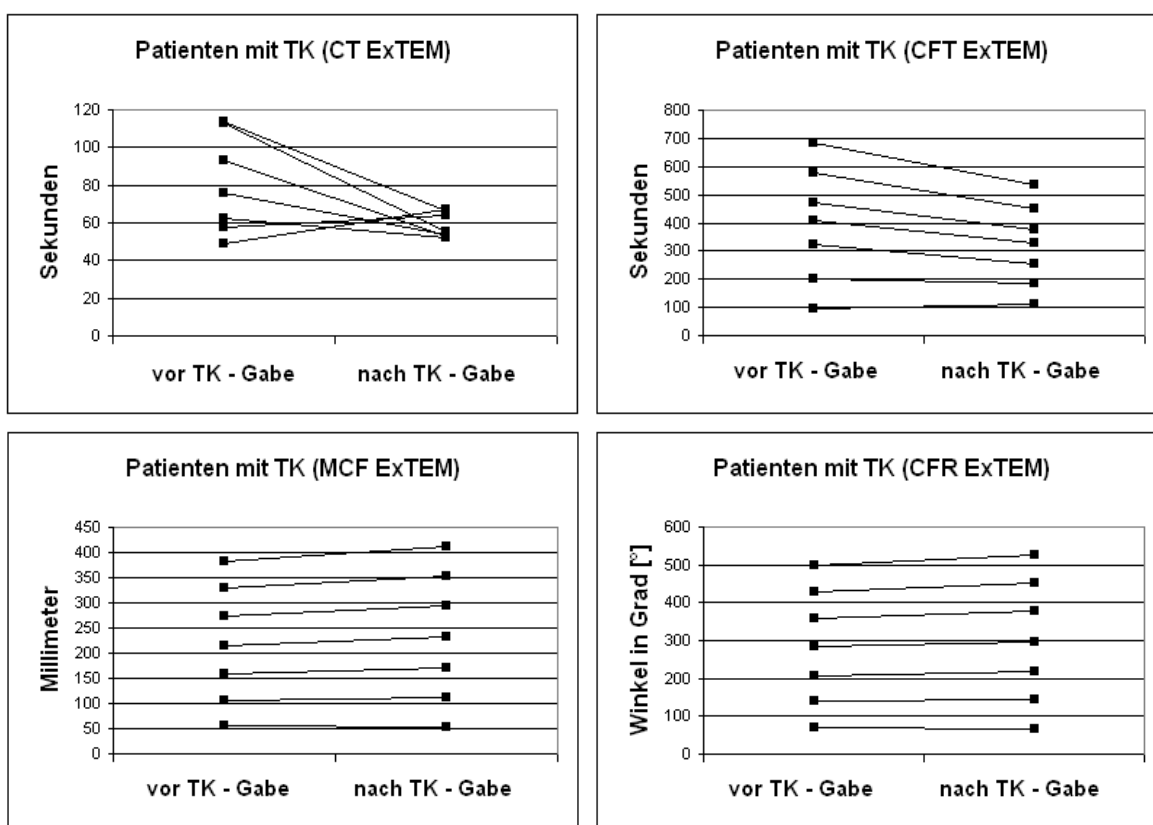


Abb. 26: Diagramme individueller ExTEM - Werte bei Patienten mit TK - Therapie vor und nach der Transfusion

FFP - Gabe

Die Fallzahl der Patienten mit FFP - Therapie lag bei $n = 4$. Außerdem erhielten die betroffenen Patienten immer zusätzlich EK. Das Kollektiv der Patienten, die FFP erhielten, war für statistische Berechnungen zu klein. Die ROTEM - Werte vor der FFP - Gabe unterschieden sich nicht von denen der Patienten ohne

Transfusion zum selben MP 6. Außer einer tendenziellen Erhöhung der MCF in ExTEM nach der Transfusion ($p = 0,054$) konnten wegen zu geringer Fallzahlen rechnerisch keine Therapieeffekte nachgewiesen werden. Mit Hilfe eines Diagramms individueller Patientenwerte wurden die Unterschiede zwischen vor und nach FFP - Gabe sichtbar gemacht: Abbildung 27 links zeigt das entsprechende Diagramm individueller Patientenwerte von MCF ExTEM - Parametern vor und nach der Therapie mit FFP.

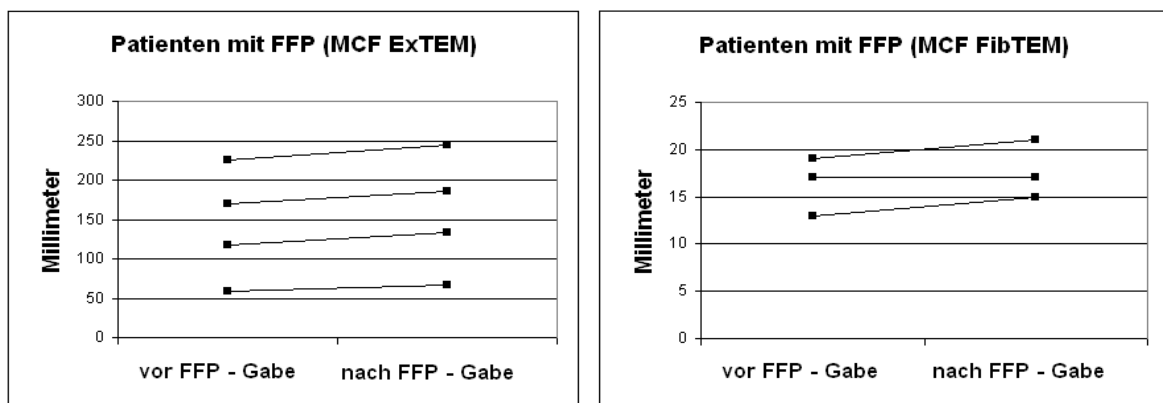


Abb. 27: Diagramme individueller MCF ExTEM - Werte (links) und MCF FibTEM - Werte (rechts) bei Patienten mit FFP - Therapie vor und nach der Transfusion

MCF FibTEM stieg nach der Gabe von FFP erwartungsgemäß bei allen Patienten an, wie in Abbildung 27 rechts erkennbar ist.

Die Analyse der ROTEM - Werte aller Transfusionsgruppen belegt, dass EK - Gaben für die CT - Verlängerung in ExTEM verantwortlich zu machen sind. Sie trat lediglich in der EK - Gruppe auf und fand sich in der Übergruppe „mit Transfusion“ wieder.

5.10. Fallbeispiel eines Patienten mit Hyperfibrinolyse

Ein entscheidender Vorteil der Methode gegenüber herkömmlichen Gerinnungstests wie aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Quick - Wert und ACT ist die frühzeitige Erkennung einer Hyperfibrinolyse. Rein optisch kann bei betroffenen Patienten nach einigen Minuten im ExTEM - Graph ein rapider Abfall der Gerinnselfestigkeit (Clot Firmness) abgelesen werden. Es gibt im Test außerdem einen objektiven Parameter, die maximale Lyse (ML), der bei einem Wert von über 15 % die Auflösung eines Gerinnsels anzeigt. Dieser wurde in der vorliegenden Studie nicht extra ausgewertet.

Abbildung 28 zeigt die fünf perioperativen ROTEM - Graphen eines Patienten mit Hyperfibrinolyse zum Messpunkt 4 (eine Stunde an der HLM) und postoperativ.

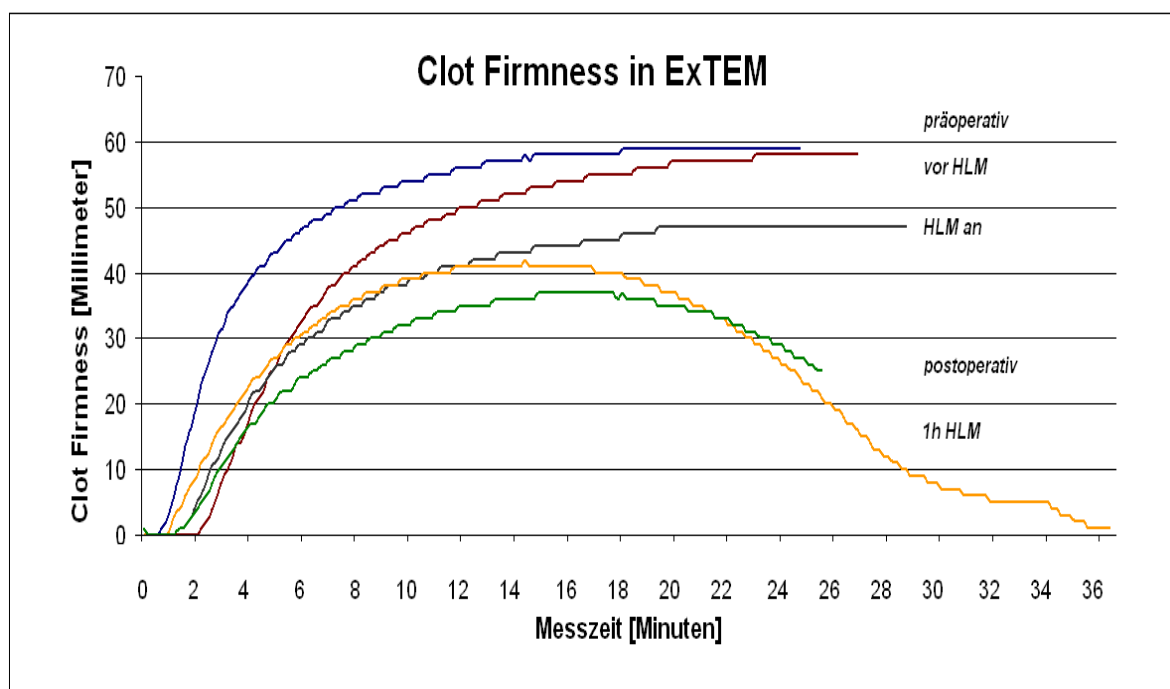


Abb. 28: Diagramm eines Patienten mit Hyperfibrinolyse zum MP4 (1h HLM, orange) und postoperativ (grün), aufgezeigt ist die Clot Firmness im Verlauf der Messzeit

6. Diskussion

Aufgrund vielfältiger Interaktionen der HLM mit biologischen Systemen des menschlichen Organismus (Despotis et al. 1999) induziert der HLM - Anschluss eine ausgeprägte Aktivierung des Gerinnungssystems, die durch die parallele Induktion inflammatorischer Enzymkaskaden wechselseitig verstärkt und perpetuiert werden (Dietrich et al. 2000). Blutungsereignisse sind in diesem Zusammenhang immer noch die größte Sorge der Chirurgen und Anästhesisten (Szefer et al. 2007).

Es besteht deshalb die Notwendigkeit der Weiterentwicklung von Konzepten, um Gerinnungsstörungen rechtzeitig zu erkennen und ihrer Verschlechterung entgegen zu wirken. Intra - und postoperative Blutverluste gilt es zu reduzieren, damit Rethorakotomiezahlen vermindert und das Outcome des Patienten verbessert wird.

Im klinischen Alltag werden Blutungen mangels schnell verfügbarer Diagnostik häufig "blind" nach dem "Versuch - und - Irrtum - Prinzip" therapiert (Jámbor et al. 2008). Dadurch entstehen zusätzliche Kosten, die durch individuelle Einschätzung und Behebung beispielsweise von Faktorendefiziten eingespart werden könnten.

Die 1948 von Hartert (Hartert et al. 1948) erfundene Methode der Thrombelastographie wurde 1996 durch Calatzis zur Rotationsthrombelastographie (ROTEG) weiterentwickelt. Patentrechtlichen Gründen geschuldet wird in der vorliegenden Arbeit von der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM[®]) berichtet.

Herkömmliche Gerinnungstests sind nur begrenzt dazu in der Lage, Thrombozytenfunktionsstörungen und die Fibrinolyse anzuzeigen. Dies sind allerdings wichtige Parameter in der Hämostaseologie während kardiochirurgischer Eingriffe (Spiess et al. 1995), die zeitnah kuriert werden müssen. ROTEM bietet die Möglichkeit über vier unabhängige Kanäle Hyperfibrinolyse, Heparin - Überdosierungen, Fibrinogenmangel und Thrombozytenstörungen zu diagnostizieren. Die Methode birgt wegen der schnellen Verfügbarkeit von Ergebnissen die Möglichkeit des point - of - care - Einsatzes. Die über 1300 Messungen für die vorliegende Studie wurden alle innerhalb des OP - Traktes binnen fünf Minuten nach Probengewinnung

durchgeführt. Damit werden Messungenauigkeiten durch präanalytische Einflüsse minimiert.

Zahlreiche Autoren berichteten bereits über den erfolgreichen Einsatz des ROTEG zur Therapiesteuerung bei Hämostasestörungen (Koster et al. 2001, Anderson et al. 2006, Görlinger et al. 2005, Shander et al. 2005). In vielen Kliniken, v.a. in US - amerikanischen Zentren aber auch in Europa (Innerhofer et al. 2004b), wird ROTEM bereits routinemäßig zur Steuerung der intra - und postoperativen Transfusion eingesetzt. Spiess et al. zeigten einen signifikanten Rückgang der Transfusions - sowie der Rethorakotomierate seit Einführung der Thrombelastographie (Spiess et al. 1995).

Essell et al. schreiben dem Thrombelastogramm die beste Sensitivität und Spezifität für die Erkennung abnormer Blutungen zu (Essell et al. 1993).

In der vorangehenden Studie (Reinhöfer et al. 2007) wurden im Jahr 2005 von 150 elektiven kardiochirurgischen Patienten zu drei Messzeitpunkten Vollblutproben entnommen und in ROTEM analysiert: prä -, postoperativ und 16 bis 18 Stunden postoperativ. Es konnte gezeigt werden, dass die ermittelten Werte gute analytische Leistungsmerkmale aufweisen und ROTEM als orientierender Gerinnungstest dazu fähig ist, erste Aussagen über die Hämostaseaktivität des einzelnen Patienten zu liefern.

Die vorliegende Studie befasst sich auch mit intraoperativen ROTEM - Werten, damit der perioperative Verlauf analysiert werden kann und ggf. der Einfluss von intraoperativ verabreichten Blut - und Plasmaprodukten erfasst wird. Des Weiteren wurde ein spezielles Augenmerk auf Patienten mit erhöhten postoperativen Blutverlusten gerichtet, um retrospektiv deren Prädisposition dazu aufzudecken. Damit könnte es in Zukunft möglich sein, Risikopatienten bereits präoperativ zu erkennen und ihnen eine spezielle perioperative, ROTEM - kontrollierte Therapie zu bieten.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten stellen eine repräsentative Stichprobe des Jenaer Herzpatientenkollektivs dar. Das Verhältnis Männer zu Frauen (61 % vs. 39 %) und der Altersdurchschnitt (70 Jahre) waren klassisch (Bruckenberg et al. 2006). Im Vergleich zum Patientenkollektiv Reinhöfers waren die Patienten dieser Studie jedoch im Median vier Jahre älter, was dem

aktuellen Trend entspricht. Spalding et al. verzeichneten in ihren Untersuchungen einen Anstieg des mittleren Euroscore, was die zunehmende Morbidität der Patienten widerspiegelt (Spalding et al. 2007). Die Häufigkeitsverteilung der OP - Arten und Nebendiagnosen deckt sich ebenso mit den Angaben in der Literatur wie die der intraoperativen Transfusionen und die Höhe des durchschnittlichen postoperativen Blutverlustes (530 ml). Ein Patient wurde innerhalb der ersten 18 postoperativen Stunden rethorakotomiert, was mit 1,2 % einer niedrigen Rate - verglichen mit Literaturangaben zwischen 2 und 6 % - entspricht (Hartmann et al. 2006).

6.1. Verlauf der ROTEM - Parameter

Die in ROTEM detektierte hämostatische Aktivität wurde vom präoperativen zum postoperativen Messpunkt hochsignifikant schlechter. Zu dem selben Ergebnis war auch Reinhöfer (Reinhöfer et al. 2007) gekommen. Über den intraoperativen Verlauf der ROTEM - Werte bei herzchirurgischen Patienten lagen bisher noch keine Daten vor. Intraoperativ wurde in der vorliegenden Studie beobachtet, dass der Zeitpunkt der massiven Kompromittierung der Gerinnbarkeit beim MP2 passierte, als die Patienten mit Vollheparinisierung und bereits nennenswerter Verdünnung mit Kristalloiden für die HLM konditioniert worden sind. Zu den folgenden Messzeitpunkten veränderten sich die ROTEM - Werte nicht mehr signifikant. Postoperativ war eine leichte Erholung der Hämostaseaktivität zu verzeichnen, die Ausgangswerte wurden jedoch bei Weitem nicht mehr erreicht.

Eine interessante Entdeckung der Studie war, dass 12,2 % der Patienten präoperativ pathologisch erhöhte MCF - Werte in ExTEM und 22 % zu hohe MCF - Werte in FibTEM aufwiesen, also eine gesteigerte hämostatische Aktivität. Die durch den Hersteller mitgelieferten Referenzwerte sind allerdings für gesunde Probanden bestimmt. Es besteht die Notwendigkeit, diese an die Eigenschaften der Herzpatienten anzupassen, da analytische Leistungsmerkmale einer Methode immer von der Inzidenz einer Erkrankung, hier also von den Normwertgrenzen abhängig sind.

6.2. Prädiktive Wertigkeit des ROTEM für Blutverluste

Der intra - oder postoperative Blutverlust war nicht von einer präoperativen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern abhängig. Patienten, die intraoperativ eine Therapie in Form von Blut - und Plasmaprodukten bekamen, waren älter, häufiger weiblich sowie kleiner und leichter und hatten im Vergleich zu Patienten ohne intraoperative Transfusion eine signifikant längere Aortenklammzeit. Zwischen Patienten ohne und mit intraoperativer Transfusion bestand präoperativ in InTEM und ExTEM ein signifikanter Unterschied, wobei in der Gruppe mit intraoperativer Transfusion die hämostatische Aktivität in ROTEM höher war. MCF in FibTEM unterschied sich sogar höchst signifikant; auch sie war bei Patienten mit intraoperativer Therapie höher, was zunächst paradox erschien, bei näherer Betrachtung aber erklärt werden konnte.

Hohe präoperative MCF in allen Tests bargen ein erhöhtes Risiko für eine intraoperative Transfusion, hatten also eine hohe positiv prädiktive Wertigkeit. Es bestand eine ausgezeichnete Korrelation zwischen MCF FibTEM und dem Fibrinogenwert. Patienten mit einer erhöhten präoperativen Fibrinmonomerkonzentration zeigen einen erhöhten intraoperativen Blutverlust (Korte et al. 2006). Der präoperative MCF - Wert in FibTEM wies einen hochsignifikant positiven Zusammenhang mit der Anzahl der intraoperativ verabreichten Konserven auf. Blome et al. fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Thoraxdrainagevolumen und dem prä - bzw. postoperativen Fibrinogenwert (Blome et al. 2004). Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (Daten nicht gezeigt). Ein Grund dafür könnte sein, dass Blome et al. nur die erste und dritte Terzile der jeweiligen Werte zum Vergleich heranzogen. Besonderes Augenmerk war in der vorliegenden Arbeit auf den prä - und postoperativen Hämoglobinwert gerichtet. Dieser fiel erwartungsgemäß nach der OP höchst signifikant ab. Die Mehrzahl der herkömmlichen Gerinnungstests ermöglicht beim Unterschreiten eines bestimmten Hämatokritwertes keine Messungen mehr (Pötzsch et al. 2003). ROTEM zeigte in dieser Hinsicht keine Einschränkung (Spiezia et al. 2007). Der Hämoglobinwert korrelierte sehr gut mit ROTEM - Werten. Dabei ergab sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert und der hämostatischen Aktivität in ROTEM. Auch Iselin et al. fanden den negativen Zusammenhang von Hämatokrit und MCF in einer Studie

mit gesunden Probanden (Iselin et al. 2001). Ob der negative Zusammenhang zwischen Hämoglobin - und Hämatokritwert und MCF auch in vivo von Bedeutung ist, bleibt unklar. Der präoperative Hämoglobinwert stellte den besten prädiktiven Wert für intraoperativen Transfusionsbedarf dar. Er wurde durch die Anästhesisten intraoperativ regelmäßig kontrolliert und für die Entscheidung zur EK - Gabe herangezogen. Frauen, Patienten mit einem niedrigen BMI und ältere Patienten wiesen niedrige präoperative Hämoglobinwerte auf und hatten ein erhöhtes Risiko für vermehrten Blutverlust. Keinen signifikanten Zusammenhang zwischen klassischen Risikofaktoren (Alter, weibliches Geschlecht, niedriger Ausgangs - Hk, kleiner BMI) mit *postoperativer* Mortalität konnten jedoch Gorman Koch et al. feststellen (Gorman Koch et al. 2006). Spätkomplikationen wurden in der vorliegenden Studie nicht eruiert, da der Beobachtungszeitraum unmittelbar postoperativ endete.

Frauen wiesen präoperativ eine höhere MCF in FibTEM auf als Männer, was mit einem erhöhten Risiko für intraoperative Therapiepflichtigkeit verbunden war. Ältere Patienten wiesen ebenfalls erhöhte präoperative MCF - Werte in FibTEM auf und erhielten häufiger intraoperative Transfusionen. Laut einer Studie von Gee et al. an Traumapatienten sind Sexualhormonwerte in der frühen posttraumatischen Phase signifikant mit Hämostasestörungen und einer Akut - Phase - Reaktion auf ein Trauma assoziiert (Gee et al. 2008). Der Östradiolwert korrelierte positiv mit dem Fibrinogenwert. Das Östradiol - Progesteron - Verhältnis stand mit verschiedenen TEG - Parametern im Zusammenhang; es korrelierte positiv mit MCF und CFR, also mit Hyperkoagulabilität. Allerdings war der Anteil prämenopausaler Frauen durch einen wesentlich niedrigeren Altersdurchschnitt in dieser Studie höher als in der vorliegenden. Geschlechtsabhängige Unterschiede im Immunsystem, etwa der Freisetzung von $\text{TNF-}\alpha$, wiesen Schroder et al. nach. In deren Patientenkollektiv konnte trotz gleicher klinischer Sepsis - Scores ein signifikanter Unterschied zwischen der Mortalität bei Frauen (26 %) und Männern (70 %) beobachtet werden (Schroder et al. 1998). Da Sexualhormonwerte stark altersabhängig sind, sind Alter und Geschlecht eng miteinander verknüpfte unabhängige Variable für die hämostatische Aktivität.

Die Alters - und Geschlechtsabhängigkeit der ROTEM - Werte wurde bereits von Reinhöfer ausführlich untersucht (Reinhöfer et al. 2007) und konnte in dieser

Arbeit bestätigt werden. In einer Studie von Lang et al. wurde derselbe Einfluss auf ROTEM - Werte gefunden (Lang et al. 2005).

Patienten mit hoher präoperativer hämostatischer Aktivität in ROTEM hatten längere Bypass - und Aortenklammzeiten. Eine lange Aortenklammzeit war mit erhöhtem Risiko für intraoperative Therapiepflichtigkeit sowie höheren postoperativen MCF - Werten in FibTEM vergesellschaftet.

Alle Fakten deuten darauf hin, dass erhöhte intraoperative Blutverluste kein hämostaseologisches, sondern ein chirurgisches Problem zu sein scheinen. Die Adaptation brüchiger, atherosklerotischer Gefäße gelingt schwierig und bedarf längerer Zeit, weshalb der Patient mehr Blut verliert. Der Hämoglobinwert sinkt und es werden Erythrozytenkonzentrate benötigt.

ROTEM - Werte korrelierten insgesamt schlecht mit dem Blutverlust. Reinhöfer ermittelte für ROTEM eine hohe prädiktive Wertigkeit für postoperative Blutungsneigung und räumte eine gewisse Vorhersagbarkeit der Blutungswahrscheinlichkeit ein (Reinhöfer et al. 2008). Zum gleichen Ergebnis kamen Vorweg et al. (Vorweg et al. 2002), Spiess et al. (Spiess et al. 1995) sowie Shore - Lesserson et al. (Shore-Lesserson et al. 1999). In einer Studie über den Einfluss von kolloidalen Flüssigkeiten auf die Hämostase nach kardiochirurgischen Eingriffen berichteten Niemi et al. über die Schätzung des postoperativen Blutverlustes mittels ROTEM. Das totale Thoraxdrainagevolumen könne durch eine lineare Verbindung von ROTEM - Variablen, die die Fibrinpolymerisation widerspiegeln (CT InTEM, CT und CFT ExTEM), vorhergesagt werden (Niemi et al. 2006). Für postoperative Transfusionen konnten in der vorliegenden Studie keine Vorhersagewerte in prä - oder postoperativen ROTEM - Parametern gefunden werden.

Überraschenderweise war erhöhte präoperative MCF in FibTEM mit einem geringeren postoperativen Blutverlust verbunden. Die davon betroffenen Patienten bekamen intraoperativ häufiger eine Transfusion. Es überraschte also wenig, dass Patienten mit höherem postoperativen Blutverlust (im Gegensatz zu Patienten mit intraoperativer Transfusion) wesentlich häufiger männlich sowie größer waren und eine längere Schnitt - Naht - Zeit aufwiesen. Patienten mit intraoperativer Transfusion hatten niedrigere postoperative Blutverluste. Die postoperative Thrombozytenzahl korrelierte positiv mit dem postoperativen Blutverlust.

Postoperatives Bluten unterliegt einer auffallend großen interindividuellen Variabilität und kann mit klinischen, prozeduralen und biologischen Markern laut Welsby et al. kaum erklärt werden (Welsby et al. 2005). Nach unserer Vermutung sind hohe postoperative Blutverluste eher hämostaseologisch bedingt.

Ansätze zur Prävention postoperativer Hämorrhagien konnten in verschiedenen Arbeiten zum Einfluss von Einzelfaktoren auf die Gerinnungsaktivität gefunden werden. Eine einmalige Gabe von 90 µg / kg KG rekombinantem Faktor VIIa nach Abgang von der HLM und Antagonisierung der Heparinwirkung mit Protamin konnte refraktäre Blutungen nach herzchirurgischen Operationen (n = 20 Patienten) stoppen (Diprose et al. 2005). Die ROTEM - Messungen laufen bei 37° C ab, während die Situation in vivo beim hypothermen Patienten völlig anders sein kann (Hartmann et al. 2006). Gerinnungsfaktoren sind temperaturabhängige Enzyme. Eine Reduktion der Körpertemperatur führt zwangsläufig auch zu einer verminderten Geschwindigkeit enzymatischer Gerinnungsabläufe (klinisch relevant < 33° C) (Meng et al. 2003). Hypothermie induziert eine Thrombozytenhemmung durch Down - Regulation des GP-Ib-IX-Rezeptors (Mazer et al. 1995). Eine normale Körpertemperatur aufrecht zu erhalten sei eine effektive Erstmaßnahme, um die Hämostase während massiver Transfusionen aufrecht zu erhalten. Weitere Behandlungsstrategien zielen auf die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gewebepfusion, eine Korrektur der Anämie und mikrovaskulärer Blutungen ab (Hardy et al. 2004). De Haan et al. konnten zeigen, dass die Retransfusion von im Thorax abgesaugten Blut zur weiteren Verschlechterung der Hämostase beitrug (De Haan et al. 1995).

Die zelluläre und plasmatische Gerinnungsaktivierung endet nicht mit Ende der HLM - Zeit sondern war in Studien von Hartmann et al. und Hunt et al. in der postoperativen Phase, als der Patient nicht mehr durch Antikoagulation mit Heparin geschützt war, immer noch messbar (Hartmann et al. 2006, Hunt et al. 1998).

6.3. Risikofaktoren für Atherosklerose

Mangelnde Dokumentationssorgfalt könnte die Fehlerquelle dafür gewesen sein, dass registrierte Therapien etwa mit Statinen, Insulin oder ASS nicht eindeutig mit den entsprechenden Nebendiagnosen in Verbindung standen. Dies erschwerte die Auswertung der Risikofaktoren für eine Atherosklerose.

Die nachgewiesenen Risikofaktoren und die damit verbundene Odds Ratio für eine Bypassoperation bargen die Gefahr verlängerter OP - Zeiten, etwa durch atherosklerotisch veränderte Koronargefäße, und damit erhöhter Blutverluste. Auch in Studien von Cammerer et al. wurde die Vermutung angestellt, Patienten mit normalen Testergebnissen bluteten möglicherweise aus chirurgischen Gründen (Cammerer et al. 2003). Laut Luddington et al. sind 50 % der Re - OPs bei Blutungen chirurgischer Ursache (Luddington et al. 2005) und in den anderen 50 % seien es multifaktorielle Koagulopathien (Parparella et al. 2004).

Kontaktaktivierung, Endotoxinämie, Ischämie, Reperfusionsschäden und chirurgisches Trauma sind potentielle Trigger für eine Entzündungsreaktion (akute Phase) nach HLM (Parparella et al. 2002). Patienten, die ein erhöhtes Risiko für überschießende Entzündungsreaktionen aufweisen und von einer speziellen Therapie mit profitieren würden, müssen identifiziert werden.

Die Herzchirurgie ist routinemäßig mit dem SIRS (systemische Inflammation) konfrontiert. Die Entzündungsantwort auf die HLM ist durch die Interaktion zwischen aktivierten Leukozyten, Thrombozyten, plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Endothelzellen charakterisiert (Asimakopoulos et al. 1998). Diese Werte widerspiegeln eine akut - Phase - Reaktion (Mueller et al. 2002) und stehen direkt mit der Hämostase in Verbindung. Patienten mit einem CRP - Wert über 10 mg/l hatten in der Studie von Mueller et al. ein höheres Risiko, sich einer Bypassoperation unterziehen zu müssen. Patienten mit einem CRP - Wert über 10 mg/l weisen eine signifikant erhöhte Mortalität auf (Mueller et al. 2002). Damit sei der Wert ein starker unabhängiger Prädiktor für die perioperative Sterblichkeit.

Erhöhte CRP - und Leukozytenwerte sowie Fibrinogen und Thrombozytenzahl weisen auf eine akute - Phase - Reaktion im Sinne einer systemischen Inflammation hin. Fibrinogen nimmt aktiv an der Endothelfunktion, an thrombotischen Prozessen und an der Inflammation teil und stellt so eine

unabhängige Variable für das kardiovaskuläre Risiko dar (Canseco-Avila et al. 2006). Ob es dabei eine ursächliche Rolle spielt, ist noch weitgehend ungeklärt. In einer Studie von Ridker et al. wurde eine signifikante Korrelation zwischen CRP - Wert und postoperativen thrombotischen Ereignissen dargestellt (Ridker et al. 2007). Die Arbeitsgruppe vermutete sogar eine ursächliche Rolle des C - reaktiven Proteins im atherothrombotischen Geschehen. In den meisten Fällen entsteht SIRS nur in einer subklinischen Form. Sie kann jedoch auch lebensbedrohliche Ausmaße annehmen (Kunes et al. 2007, Day et al. 2005). Die vorliegende Studie verfügt nicht über postoperative Patientendaten, die auf Sepsis oder gar ein Organversagen schließen lassen. Dennoch besteht für kardiochirurgische Patienten ein enormes Risiko für derartig bedrohliche Komplikationen.

Wie in der Dissertation von Reinhöfer 2007 konnte eine Korrelation zwischen klassischen Gerinnungsparametern und ROTEM - Parametern festgestellt werden (Daten nicht dargestellt).

Laut Reinhöfer 2007 besitzt ExTEM eine besonders hohe Sensitivität für hohe postoperative Blutverluste im Vergleich zu aPTT und Quick.

Die vorliegende Arbeit konnte eine Korrelation von CT in ExTEM und der aPTT sowie MCF in ExTEM mit der Thrombozytenzahl als auch MCF in FibTEM mit dem Fibrinogenwert (außerdem Leukozytenzahl und CRP) bestätigen. Ähnliche Beobachtungen hatten bereits Cammerer et al. (Cammerer et al. 2003) und Kettner et al. 1999 gemacht. Erhöhte hämostatische Aktivität war mit einer Erhöhung von Fibrinogenwert, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, cTI und CRP vergesellschaftet. CRP und Leukozytenzahl korrelierten gut mit der hämostatischen Aktivität in ROTEM. Damit wird indirekt eine Akute - Phase - Reaktion detektiert, die bereits präoperativ deutlich wurde. Die kardiochirurgischen Patienten leiden an atherosklerotisch veränderten Gefäßen und Klappendefekten, was zur Endothelentzündung und Anstieg der Entzündungswerte führt. ROTEM - Werte liefern einen indirekten Hinweis auf eine bestehende Atherosklerose. Postoperativ wiesen Patienten mit intraoperativer Transfusion signifikant höhere CRP - Werte und cardiales Troponin I auf als Patienten ohne Transfusion. Wie bei Reinhöfer 2007 konnte keine Korrelation zwischen CRP und Leukozytenzahl mit postoperativem Blutverlust entdeckt werden.

Das cardiale Troponin I korrelierte schlecht mit ROTEM - Werten zum gleichen Messzeitpunkt. Die Hypothese, ROTEM spiegele eine Atherosklerose direkt wieder, muss offen gelassen werden. Jedoch bestand ein positiver Zusammenhang zwischen präoperativen MCF - Werten und dem postoperativen cardialen Troponin I. Eine hohe präoperative hämostatische Aktivität in ROTEM war mit erhöhten Troponin - Werten 18 Stunden postoperativ verbunden. Dies könnte ein Hinweis auf Spätkomplikationen wie Re - Okklusion oder Re - Infarkt sein. McCrath et al. ermittelten eine signifikante Zunahme der Inzidenz thrombembolischer Ereignisse mit erhöhter MCF (McCrath et al. 2005). Um tatsächliche Zusammenhänge mit eingetretenen thrombotischen Ereignissen zu finden, fehlen jedoch Follow - up - Daten der Patienten.

6.4. Einfluss gerinnungswirksamer Medikamente

Etwa 70 % der Patienten nahmen präoperativ Thrombozytenaggregationshemmer ein. Es konnten bis auf CFT ExTEM keine Unterschiede zwischen präoperativen ROTEM - Werten von Patienten mit bzw. ohne TAH - Einnahme ermittelt werden.

Entsprechend Calatzis et al. stellt die Detektion der Einnahme von TAH und Antikoagulanzen eine Limitation der Methode der ROTEM dar (Calatzis et al. 2003). Mousa et al. zeigten die Grenzen der TEG bei der Detektion von Effekten der Antagonisten der Plättchen - Glykoprotein IIb / IIIa - Rezeptoren auf (Mousa et al. 2007). Dies musste auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Lang et al. begründeten diese Einschränkung damit, dass Thrombin die Wirkung der TAH durchbreche (Lang et al. 2006). Craft et al. beobachteten eine signifikante CT - Verkürzung ($p = 0,0002$) nach dem Absetzen einer thrombozytenhemmenden Therapie (Craft et al. 2005). Allerdings verwendeten Craft et al. Heparin - antikoaguliertes Vollblut und testeten lediglich auf Clopidogrel - Sensitivität und nicht auf ASS. Sie verwendeten Reptilase und Faktor XIIIa zur Aktivierung der Gerinnung und testeten mit modifiziertem TEG. Die resultierende MCF des Clots ist ADP - und Arachidonsäure - abhängig und sensitiv auf Thrombozytenhemmer (Craft et al. 2004). Um die Wirkung von aggregationshemmenden Medikamenten zu detektieren, bietet sich außerdem die Blutungszeit und der Platelet Function Analyzer PFA - 100 an. Hobson et al. schlossen aus einer Studie von 2006

andererseits, dass TEG fähig sei, bei Patienten Resistenzen gegen Aspirin sowie Non - Compliance aufzudecken (Hobson et al. 2006). Covin et al. fanden in ihren Untersuchungen keinen Hinweis darauf, dass eine präoperative ASS - Medikation den *intraoperativen* Blutverlust beeinflusste (Covin et al. 2003).

Auch in der vorliegenden Studie wurde kein Unterschied in der intraoperativen Transfusionshäufigkeit zwischen den Gruppen mit und ohne präoperative Einnahme von TAH gefunden. Allerdings war in der Gruppe mit TAH die Schnitt - Naht - Zeit signifikant länger. Die präoperative Einnahme von TAH barg ebenso ein signifikant erhöhtes Risiko für vermehrte *postoperative* Blutverluste und damit verbundenen *postoperativen* Transfusionen. Erstaunlicherweise unterschieden sich *postoperativ* nur CFT und CFR in InTEM zwischen beiden Gruppen.

Reinhöfers Patienten wiesen hingegen im Zusammenhang mit präoperativer TAH - Einnahme keinen erhöhten *postoperativen* Blutverlust auf. In Reinhöfers Patientenkollektiv nahmen nur 51 % der Patienten präoperativ TAH ein.

Die Therapie mit TAH vor Herzoperationen ist seit Langem umstritten. Patienten, die bis fünf Tage präoperativ mit ASS behandelt wurden, hatten in der Arbeit von Cammerer et al. 2003 einen signifikant höheren Blutverlust als Patienten ohne jegliche TAH. Auch Anderson et al. schrieben 2006, es bestehe ein genereller Trend zu erhöhter präoperativer Gabe von TAH, was mit erhöhtem *postoperativen* Blutverlust und somit vermehrtem Transfusionsbedarf einher zu gehen scheine (Anderson et al. 2006). Die kombinierte Einnahme von ASS und Clopidogrel führt zu einer Zunahme des *postoperativen* Drainagevolumens und der Rethoraktomie rate (von Heymann et al. 2005). Clopidogrel präoperativ abzusetzen und ASS weiterzugeben empfohlen Mangano et al. ASS - Gabe innerhalb der ersten 48 *postoperativen* Stunden reduzierte sogar die Mortalität um 68 % sowie die Morbidität (thrombotische Ereignisse) signifikant (Mangano et al. 2002).

Eine Hyperfibrinolyse, die im ROTEM im Gegensatz zu anderen Gerinnungstests gut objektivierbar ist, kann effizient mit Aprotinin therapiert werden. Ein weiterer ROTEM - Test zur Therapiekontrolle ist empfehlenswert.

6.5. Transfusionen und ROTEM

Eine Transfusion von Blut - und Plasmaprodukten veränderte die ROTEM - Werte. Dabei war das Ausmaß der Veränderungen abhängig von Art und Anzahl der Konserven.

50 % der Patienten erhielten intraoperativ Erythrozytenkonzentrate, im Median zwei Konserven. Dies entspricht den Durchschnittswerten in der Literatur (Nydegger et al. 2006). EK bewirkten eine Verdünnung und somit eine Verlängerung der CT ExTEM. Sie verursachen andererseits aber auch einen Abfall des MCF - Wertes in FibTEM. Bei Männern fiel nach EK - Gabe die MCF in ExTEM ab, während bei Frauen MCF in FibTEM verringert wurde. Frauen hatten präoperativ höhere MCF - Werte in FibTEM als Männer. Sie bekamen seltener TK und FFP als Männer.

Fremdblutbestandteile bergen weiterhin die Gefahr der Infektion sowie der immunologischen Systemreaktionen. Deshalb ist es wichtig, die Indikation zur Transfusion eng zu stellen und diese Therapieoption gezielt und effektiv einzusetzen. Damit werden nicht zuletzt auch Kosten gesenkt. Engoren berichtete über eine 70 % - ige Zunahme der Mortalität in Verbindung mit der Transfusion roter Blutkörperchen bei kardiochirurgischen Patienten (Engoren et al. 2002). Görlinger et al. fanden eine nahezu lineare Korrelation zwischen der Mortalität kardiochirurgischer Patienten und der Anzahl transfundierter EK (Görlinger et al. 2007). Gerade die Indikation zur EK - Gabe muss enger gestellt werden, da diese Transfusionen am zuverlässigsten mit erhöhtem Risiko für postoperative Krankheiten verbunden sind (Gorman Koch et al. 2006). EK -Transfusionen verursachen eine Immunomodulation und eine verminderte Sauerstoff-versorgung der Endorgane (Karkouti et al. 2004). Ob jedoch die EK - Gabe per se eine Erhöhung der Mortalität verursacht oder jene Patienten, die mit EK transfundiert werden an sich eine höhere Morbidität und Mortalität aufweisen, ist anhand dieser Aussagen nicht zu eruieren.

Durchschnittlich eine TK wurde 10 % der Patienten transfundiert. TK bewirkten eine Verkürzung der CT und CFT sowie eine Erhöhung der MCF und CFR in ExTEM und somit eine Erhöhung der hämostatischen Aktivität. Allerdings verringerte sich nach TK - Gabe ebenfalls MCF in FibTEM. Nuttall et al. warnten vor der vorausgegangenen Exposition gegenüber allogenen Thrombozyten, die

Patienten mit Plättchen - Leukozyten - Antigenen in Berührung gebracht haben könnten (Nuttall et al. 2006). TK gehören, infektiologisch betrachtet, zu den gefährlichsten Blutprodukten. Es wurden schwerste (auch tödlich verlaufende) Transfusionszwischenfälle durch bakterielle Kontamination beschrieben (Hardy et al. 2004). Bei klinisch auffälliger Blutungsneigung mit MCF ExTEM - Werten < 45 mm und MCF in FibTEM > 8 mm sei hingegen eine TK - Gabe angezeigt (Görlinger et al. 2006).

Für die Wirkung von FFP auf ROTEM - Werte konnten nur Tendenzen verzeichnet werden, da die Fallzahl ($n = 4$, entspricht 5 %) nicht ausreichte. So verursachten FFP eine Verkürzung der CT und CFT sowie eine Erhöhung der MCF und CFR in ExTEM, sowie ebenfalls eine Erhöhung der MCF in FibTEM. Bezogen auf die Gerinnselfestigkeit (gemessen in der MCF) ist Fibrinogen dazu in der Lage, niedrige Thrombozytenwerte zu kompensieren (Lang et al. 2007).

Alle Patienten der vorliegenden Studie erhielten auch EK. Effekte von TK - und EK - bzw. FFP - Gaben hoben sich eventuell gegenseitig auf. Um eindeutige Effekte der einzelnen Konservenarten auf die ROTEM - Werte zu ermitteln, sind größere, reine Therapiegruppen mit jeweils gleichen Fallzahlen nötig.

Diese Aspekte unterstreichen, dass eine enge Indikationsstellung zur Fremdbluttransfusion extrem wichtig ist und das Outcome des Patienten entscheidend beeinflussen kann. ROTEM bietet eine Möglichkeit, die Ursache für Blutungen schnell zu erfassen. Eine effektivere kausale Therapie und die Substitution von Einzelfaktoren wird dadurch im Bedarfsfall möglich (Spalding et al. 2007). Faktorenmängel beeinflussen laut Nielsen et al. TEG - Werte faktorenabhängig sowie - unabhängig (Nielsen et al. 2005). Die Einzelfaktorenanalyse ist sehr zeitaufwändig und daher dem Kliniker während einer aktiven Blutung keine Entscheidungshilfe (Fries et al. 2004). ROTEM bietet die Möglichkeit, Faktorenmängel direkt und indirekt zu ermitteln und zeitnah darauf zu reagieren (Szefer et al. 2007). Schließlich kann das Langzeit - Outcome der Patienten verbessert und thrombembolische Ereignisse vermieden werden.

Laut Innerhofer et al. würden die therapiebedürftigen Patienten eher von Fibrinogensubstitutionen profitieren (Innerhofer et al. 2004a). Sie würden vermutlich die MCF in FibTEM steigern und Hämorrhagien mildern oder gar stoppen. Fries et al. berichteten ebenfalls von deutlichen Verbesserungen der

ROTEM - Werte verdünnter Proben nach Fibrinogensubstitution (Fries et al. 2002). Görlinger et al. empfohlen in ihrer Studie eine Fibrinogensubstitution beim gleichzeitigen Vorliegen einer diffusen Blutungsneigung, von MCF ExTEM - Werten < 45 mm und MCF in FibTEM < 8 mm (Görlinger et al. 2005). Oftmals werden auch nicht ausreichend Konzentrate substituiert, um einen Faktorenmangel wirksam auszugleichen (Gajic et al. 2006). Pro ml sind im Frischplasma etwa 0,7 - 1 IE an Gerinnungsfaktoren vorhanden (natürliche Schwankungen von 60 - 140 % sind abhängig vom Spender). Um Plasmafibrinogen auf 1 g/l anzuheben müssen einem 70 kg schweren Patienten ca. 3 g Fibrinogen verabreicht werden (Schöchl et al. 2006). Um eine klinisch relevante Verbesserung des Hämostasesystems zu erreichen, müssen mindestens 20 bis 30 ml FFP pro kg Körpergewicht appliziert werden (Chowdhury et al. 2004). Die Patienten der vorliegenden Studie bekamen unabhängig vom Körpergewicht je vier Konserven FFP à 200 ml verabreicht.

Das cardiale Troponin I 18 Stunden postoperativ sollte in weiteren Studien bei selektiven Patienten mit entsprechender Fragestellung mit der Thrombinbildung sowie dem Faktor XIII (F XIII) verglichen werden. Therapiestudien zeigen, dass FXIII in der Herzchirurgie eine Rolle spielt. Es gibt klinische Hinweise, dass ein absoluter oder relativer FXIII - Mangel mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert ist und in dieser Situation die Gabe von FXIII die klinische Situation verbessern kann (Godje et al. 2006). Nach Faktor XIII - Substitution konnte der Blutverlust um 33 % reduziert werden (Korte et al. 2007). Auch der rekombinante Faktor VIIa stellt eine therapeutische Option bei anderweitig nicht beherrschbaren Blutungen dar (Hartmann et al. 2006).

Dreh - und Angelpunkt der Koagulation ist die Thrombinbildung (Dietrich et al. 2000). Es besteht eine inverse Korrelation zwischen Hämatokritwerten und Thrombinbildungspotenzial als Ausdruck der AUC (area under the curve) in ROTEM (Spiezia et al. 2007).

Ein Routineeinsatz des ROTEM ist nicht empfehlenswert. Der ROTEM - Coagulation analyser und die benötigten Reagenzien zum Test sind kostenintensiv, weshalb die Methode nicht als Screening - Verfahren angewendet

werden sollte. Andere, klinische Parameter wie verlängerte Blutungszeit oder vorausgegangene Blutungsereignisse des Patienten können eine Indikation für den Einsatz des ROTEM sein, um Risikopatienten zu erfassen. Eine solche Studie, um primäre und sekundäre Hämostasestörungen vor chirurgischen Eingriffen zu identifizieren, wurde bereits von Koscielny et al. durchgeführt. Sie postulierte, dass sogenannte Routinetests zur präoperativen Gerinnungsdiagnostik komplett eliminiert werden könnten und stattdessen ein standardisierter Fragebogen bezogen auf die Blutungsgeschichte Gerinnungsstörungen aufdecken könne (Koscielny et al. 2004). Auch Houry et al. rieten zu präoperativen hämostatischen Screening - Tests (sogenannten PHST) nur bei Patienten mit abnormen klinischen Daten und Auffälligkeiten in einem standardisierten Fragebogen, gestützt auf einer gründlichen körperlichen Untersuchung (Houry et al. 1995). Durch das Ermitteln von Risikopatienten und die Anpassung des Transfusionsschemas an Grenzwerte bestehe das Potenzial, Kosten einzusparen. Zahlreiche Arbeiten berichteten von einem signifikanten Rückgang der Transfusionshäufigkeit nach Einführung der Methode, z.B. Anderson et al. (Anderson et al. 2006, Shander et al. 2005). Außerdem seien seit Einführung des ROTEM - gestützten Transfusionsregimes in Essen sowohl die postoperative Beatmungsdauer, als auch Intensivstations - und Krankenhausaufenthalte verkürzt worden, was zu weiteren Kosteneinsparungen führte (Görlinger et al. 2007).

Um die Methode mit Anderen vergleichbar zu machen ist es wichtig, eine Standardisierung und Qualitätskontrollen durchzuführen (Briedigkeit et al. 1999). Des Weiteren sollte ein Transfusionsregime nach entsprechenden Werten ausgerichtet werden, wie es in der Arbeit von Anderson et al. beispielhaft dargestellt wurde (Anderson et al. 2006). Karkouti et al. berichteten von einer Verbesserung des klinischen Outcomes nach Einführung eines standardisierten Transfusionsprotokolls (Karkouti et al. 2006).

7. Schlussfolgerung

Die Blutgerinnung stellt einen komplexen Prozess vieler ineinandergreifender Faktoren dar. Ebenso multifaktoriell können die Ursachen für Hämostasestörungen nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herzlungenmaschine sein. ROTEM ist für das Erkennen von Gerinnungsstörungen nützlich. Seine präoperativ gemessenen Parameter CFT, MCF und CFR in ExTEM sowie vor allem die MCF in FibTEM können Hinweise auf das Vorliegen gesteigerter hämostatischer Aktivität geben. Diese Umstände sind mit erhöhtem intraoperativen Transfusionsbedarf assoziiert. Es ist anzunehmen, dass erhöhte intraoperative Blutungsneigung vor allem chirurgisch bedingt ist. Intraoperativ wird die hämostatische Aktivität in ROTEM besonders zum MP2 (Vollheparinisierung zur Konditionierung für die HLM) kompromittiert. ROTEM besitzt Wertigkeit bei der Therapiekontrolle mit Blut - und Plasmaprodukten. Der Zusammenhang von ROTEM - Werten mit dem postoperativen Blutverlust war in der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig. Die Methode ersetzt nicht bereits etablierte Gerinnungstests, sondern ist vor allem dazu gedacht, Risikopatienten für vermehrte Blutverluste frühzeitig zu identifizieren. Dabei besteht unter Umständen ein enormes Potenzial, Kosten für ineffektive Therapieversuche sowie verlängerte Krankenhausaufenthalte einzusparen.

Um die Sensitivität und Spezifität der Methode für Blutungsneigungen zu erhöhen sind an das Patientenkollektiv angepasste Referenzbereiche nötig. So können Indikationen für weiterführende Diagnostik sicherer gestellt werden. Weitere Studien zum klinischen Nutzen einer ROTEM - gesteuerten Therapie mit Blut - und Plasmaprodukten, auf deren Grundlage ein entsprechendes Therapieprotokoll erstellt und validiert werden könnte, sind erforderlich.

8. Literaturverzeichnis

- Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. 2006. An audit of red cell and blood product use after the institution of thrombelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfusion Medicine*, 16:31 - 39.
- Asimakopoulos G, Taylor KM. 1998. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg*, 66 (6):2135-2144.
- Blome M, Isgro F, Kiessling AH. 2004. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*, 93:1101-1107.
- Briedigkeit L, Muller-Plathe O, Schlebusch H, Ziems J. 1999. Recommendations of the German Working Group on medical laboratory testing (AML) on the introduction and quality assurance of procedures for point-of-care testing (POCT) in hospitals. *Clin Chem Lab Med*, 37:919-925.
- Bruckenberg E. 2006. Herzbericht 2005 mit Transplantationschirurgie. 18:127-143.
- Calatzis A, Heesen M, Spannagl M. 2003. Patientennahe Sofortdiagnostik von Hämostaseveränderungen in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesist*, (52):229-237.
- Calatzis A, Spannagl M, Vorweg M. 2005. Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen mit Hilfe der ROTEM®-Analyse. Broschüre.
- Camenzind V, Bombeli T, Seifert B, Jamnick M, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. 2000. Thromboelastography - past, present and future. *Anesthesiology*, (92):1242-1249.
- Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. 2003. The predictive value of modified computerized Thrombelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *International Anesthesia Research Society*, 2003;96:51-7:51 -57.
- Canseco-Avila L, Jerjes-Sánchez C, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A, Guzmán-Ramírez D. 2006. Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker? *Arch Cardiol Mex*, 76 (4):158-172.
- Cherng Y, Chao A, Shih RL, Lin CS, Chan WH, Huang CH, Tsai SK. 1998. Preoperative evaluation and postoperative prediction of hemostatic function with thromboelastography in patients undergoing redo cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Sin*, 36 (4):179-186.
- Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U. 2004. Efficacy of standard dose and 30ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*, 125:59-73.
- Covin R, O'Brien M, Grunwald G. 2003. Factors affecting transfusion of fresh frozen plasma, platelets and red blood cells during elective coronary artery bypass graft surgery. *Arch Pathol Lab Med*, 127:415-423.
- Craft R, Chavez JJ, Bresee SJ, Wortham DC, Cohen E, Carroll RC. 2004. A novel modification of the Thrombelastograph assay, isolating platelet function, correlates with optical platelet aggregation. *J Lab Clin Med*, 143 (5):301-309.
- Craft R, Chavez JJ, Snider CC, Muenchen RA, Carroll RC. 2005. Comparison of modified Thrombelastograph and Plateletworks whole blood assays to optical platelet aggregation for monitoring reversal of clopidogrel inhibition in elective surgery patients. *J Lab Clin Med*, 145 (6):309-315.

- Day J, Taylor KM. 2005. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg*, 3 (2):129-140.
- De Haan J, Boonstra PW, Monnink SH. 1995. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg*, 59:901-907.
- Despotis G, Gravlee G, Filos K, Levy J. 1999. Anticoagulation Monitoring during Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 91 (4):1122-1151.
- Dietrich W. 2000. Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol*, 13:27-34.
- Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D. 2005. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth*, 95:596-602.
- Drews T, Jurmann M, Pasic W, Weng Y, Hetzer R. 2006. Gerinnungsmanagement von Patienten an einer mechanischen Kreislaufunterstützung - ein Vergleich verschiedener Systeme. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir*, 20:21-28.
- Engoren M, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. 2002. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 74:1180-1186.
- Essell J, Martin TJ, Salinas J, Thompson JM, Smith VC. 1993. Comparison of thromboelastography to bleeding time and standard coagulation tests in patients after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 7 (4):410-415.
- Fries D. 2006. Dilutionskoagulopathie - Entstehung, Diagnostik und Management. *Hämostaseologie*, 3a:15-19.
- Fries D, Innerhofer P, Klinger A. 2002. The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: An in vitro study using Thrombelastograph® coagulation analysis (ROTEG®). *Anesth Analg*, 94:1280-1287.
- Fries D, Streif W, Haas T, Kühbacher G. 2004. Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 39:745-750.
- Gajic O, Dzik WH, Toy P. 2006. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: Benefit or harm? *Society of Critical Care Medicine*, 34:170 -173.
- Gee A, Sawai RS, Differding J, Muller P, Underwood S, Schreiber MA. 2008. The Influence of Sex Hormones on Coagulation and Inflammation in the Trauma Patient. *Shock*, 29 (3):334-341.
- Godje O, Gallmeier U, Schelian M. 2006. Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg*, 54:26-33.
- Görlinger K. 2005. ROTEM® - Erweitertes perioperatives Gerinnungsmanagement. *J Anästh Intensivbeh*, 12:53-58.
- Görlinger K. 2006. Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen. *Hämostaseologie*, 3a (9):64-76.
- Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M, Rahe-Meyer N. 2007. Perioperative Coagulation Management and Control of Platelet Transfusion by Point-of-Care Platelet Function Analysis. *Transfus Med Hemother*, (34):396-411.
- Gorman Koch C, Li L, Duncan AI, Blackstone EH. 2006. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in

- isolated coronary artery bypass grafting. Society of Critical Care Medicine 34:1 - 9.
- Gummert J, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Krian A. 2007. Cardiac surgery in Germany during 2006: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg, 55 (6):343-350.
- Hardy J. 2004. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anesth, 51:293-310.
- Hartert H. 1948. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klinische Wochenschrift, 37/38:578-583.
- Hartmann M, Sucker C, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K. 2006. Effects of cardiac Surgery on Haemostasis. Transfusion Medicine Reviews, 20 (3):230-241.
- Hobson A, Agarwala RA, Swallow RA, Dawkins KD, Curzen NP. 2006. Thrombelastography: Current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. Platelets, 17 (8):509-518.
- Houry S, Georgeac C, Hay JM, Fingerhut A, Boudet MJ. 1995. A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests. The French Associations for Surgical Research. Am J Surg, 170 (1):19-23.
- Hunt B, Parratt RN. 1998. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. Ann Thorac Surg, 65 (3):712-718.
- Innerhofer P. 2004a. In erster Linie: Substitution von Fibrinogen - Gerinnungsmanagement bei großen othopädischen Eingriffen. Wiener Klinische Wochenschrift, (7-8a):38 - 41.
- Innerhofer P. 2006. Perioperatives Gerinnungsmanagement. Hämostaseologie, 3a (26):3-14.
- Innerhofer P, Streif W, Kühbacher G, Fries D. 2004b. Monitoring der perioperativen Dilutionskoagulopathie mittels ROTEM (R)-Analyzer - Grundlagen und klinische Beispiele
3. Internationales Symposium: "Autologe Transfusion - Von der Euphorie zur Ratio: Praktisches Handeln aus wissenschaftlicher Sicht" (Teil III). Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York 2004;39:739 - 744.
- Iselin B, Willmann PFX, Seifert B, Casutt M, Bombeli T, Zalunardo MP, Pasch T, Spahn DR. 2001. Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. Br J Anaesth, 87:246-249.
- Jámbor C, Bremerich D, Moritz A, Seifried E, Zwissler B. 2008. Gerinnungsmanagement bei Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. Der Anaesthesist, 1 (1):1-8.
- Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, Beattie WS. 2004. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. Transfusion (44):1453-1462.
- Karkouti K, Yau TM, van Rensburg A, Beattie WS. 2006. The effects of a treatment protocol for cardiac surgical patients with excessive blood loss on clinical outcomes. Vox Sanguinis, (91):148-156.
- Korte W. 2006. Fibrinmonomer und Faktor XIII - Neues Konzept bei ungeklärter intraoperativer Blutungsneigung. Hämostaseologie, 3a (4):30-35.
- Korte W, Gabi K, Gähler A. 2007. Early FXIII Application maintains Clot Firmness and reduces Blood loss in Patients at high Risk for increased intraoperative Bleeding - Evidence from a double blind, Placebo controlled trail. J Thromb Haemost, 5 (2):O-W-022.

- Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R. 2004. A practical concept for preoperative Identification of Patients with impaired primary Hemostasis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 10(3):195-204.
- Koster A, Kukucka M, Fischer T, Hetzer R, Kuppe H. 2001. Evaluation of post-cardiopulmonary bypass coagulation disorders by differential diagnosis with a multichannel modified thromboelastogramm: a pilot investigation. *J Extra Corpor Technol*, 33:153-158.
- Kunes P, Lonský V, Mand'ák J, Brtko M, Kolácková M, Andrýs C, Kudlová M, Krejsek J. 2007. The inflammatory response in cardiac surgery. An up-to-date overview with the emphasis on the role of heat shock proteins (HSPs) 60 and 70. *Acta Medica*, 50 (2):93-99.
- Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, Lakner M. 2005. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thrombelastometry. *Blood coagulation and Fibrinolysis*, 16/2005:301-310.
- Lang T, Scheinichen D, Metzler H. 2007. Effects of fibrinogen levels and clot strength in the presence of thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, 5 (2):P-T-379.
- Lang T, von Depka M. 2006. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastometrie/-graphie. *Hämostaseologie*, 3a:20-29.
- Luddington R. 2005. Thrombelastography / Thrombelastometry. *Clin Lab Haem*, 27:81 - 90.
- Mahla E, Lang T, Vicenzi MN, Werkgartner G, Metzler H. 2001. Thromboelastography for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 92:572-577.
- Mangano D. 2002. Aspirin and Mortality from Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med*, 347 (17):1309-1315.
- Mazer C, Hornstein A, Freedman J. 1995. Platelet activation in warm and cold heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 59 (1481-6).
- McCrath D, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E. 2005. Thrombelastography Maximum Amplitude Predicts postoperative thrombotic Complications including myocardial Infarction. *Anesth Analg*:1576-1583.
- Meng Z, Wolberg AS, Monroe DM. 2003. The effect of temperature and pH on the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma*, 55:886-891.
- Mousa S. 2007. In-vitro efficacy of different platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists and thrombotics on platelet/fibrin-mediated clot dynamics in human whole blood using thrombelastography. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 18:55-60.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, Neumann FJ. 2002. Inflammation and Long-Term Mortality After Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With a Very Early Invasive Strategy in 1042 Consecutive Patients. *Circulation - Journal of the American Heart Association*, (105):1412 - 1415.
- Nielsen V, Cohen BM, Cohen E. 2005. Effects of coagulation factor deficiency on plasma coagulation kinetics determined via thrombelastography®: critical roles of fibrinogen and factors II, VII, X and XII. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49:222-231.
- Niemi T, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. 2006. Gelatin and Hydroxyethyl starch, but not Albumin, impair hemostasis after cardiac

- surgery. International Anesthesia Research Society, 2006;102:998-1006:998 - 1006.
- Nuttall G, Henderson N, Quinn M, Blair C, Santrach PJ. 2006. Excessive bleeding and transfusion in a prior cardiac surgery as associated with excessive bleeding and transfusion in the next surgery. International Anesthesia Research Society, 2006;102:1012-17:1012 - 1017.
- Nydegger U. 2006. Transfusion dependency in cardiac surgery - update 2006. Swiss Med Wkly, 136:781-788.
- Parparella D, Brister SJ, Buchanan MR. 2004. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. Int Care Med, 30:1873-1881.
- Parparella D, Yau TM, Young E. 2002. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. European Journal of Cardio-thoracic surgery, 21:232-244.
- Pötzsch B, Madlener K. 2003. Hämostasediagnostik - Methodische Aspekte und ausgewählte Testverfahren. Gerinnungskonsil.
- Reinhöfer M. 2007. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit der Rotationsthrombelastometrie für die Erkennung von Hämostasestörungen bei Patienten mit kardiopulmonalem Bypass. Medizinische Dissertation, Universität Jena.
- Reinhöfer M, Brauer M, Franke U, Barz D, Marx G, Lösche W. 2008. The value of rotation thrombelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 19:212-219.
- Ridker PM. 2007. C-reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events among those at intermediate Risk. J Am Coll Card, 49 (21):2129 - 2138.
- Schöchli H. 2006. Gerinnungsmanagement bei Polytrauma. Hämostaseologie, 3a (7):52-56.
- Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stuber F. 1998. Gender differences in human sepsis. Arch Surg, 133:1200-1205.
- Shander A, Moskowitz D, Rijhwani TS. 2005. The safety and efficacy of "bloodless" cardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 9 (1):53-63.
- Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Ergin MA. 1999. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesth Analg, 8:312-319.
- Spalding G, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Albes JM. 2007. "Bedside"-Thrombelastographie. Der Anaesthesist, 8 (56):765-771.
- Spiess B, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. 1995. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. J Cardiothorac Vasc Anesth, 9 (168-73).
- Spiezia L, Marchioro P. 2007. Influence of Haematokrit on ROTEM Parameters. J Thromb Haemost, 5 (2):P-W-088.
- Szefner J. 2007. Preventing and managing postoperative bleeding in cardiac surgery by controlling disseminated intravascular coagulation. European Journal of Anaesthesiology, 24 (S40):59-66.
- von Heymann C, Redlich U, Moritz M. 2005. Aspirin and clopidogrel taken until 2 days prior to coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative drainage loss. Thorac Cardiovasc Surg, 83:341-345.
- Vorweg M, Doehn M, Kolde HJ. 2002. Rapid diagnosis & differentiation of acute haemostasis disorders with whole blood global assays. European Clinical Laboratory:12 - 15.

- Welsby I, Podgoreanu MV. 2005. Genetic factors contribute to bleeding after cardiac surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3:1206-1212.
- Woodman R, Harker LA. 1990. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood*, 76 (9):1680-1697.

9. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich - Schiller - Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Herr PD Dr. med. W. Lösche,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 28.04.2011

Unterschrift

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. W. Lösche für die Themenbereitstellung sowie seine engmaschige und stets freundliche Betreuung und Hilfe. Er ermöglichte mir, bei zahlreichen Kongressen und Symposien Erfahrungen in Sachen Forschung zu sammeln und meine Ergebnisse vor kritischem Publikum vorzustellen.

Allen Anästhesisten, Anästhesieschwestern und -pflegern des Universitätsklinikums Jena unter Herren Professoren Dres. med. G. Marx, K. Reinhart und M. Bauer danke ich dafür, dass sie meine Probenentnahmen zu jedem Zeitpunkt duldeten. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. A. Spenner für die Aufklärung der Patienten und das Einholen ihres Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie.

Ebenso danke ich den OP - Teams der Herz - und Thoraxchirurgie unter Herrn Professor Dr. med. J. Gummert, die in die Patientenrekrutierung einwilligten.

Allen Kardiotechnikern ein herzliches Dankeschön für die Hilfsbereitschaft bei der Probenentnahme an der HLM.

Der gesamten Arbeitsgemeinschaft „experimentelle Anästhesie“ unter der Leitung von Dr. rer. nat. R. A. Claus möchte ich dafür danken, dass sie mir die Möglichkeit bot, meine Arbeit in einem angenehmen Arbeitsklima mit freundlichen Kollegen, v.a. den MTA Frau E. Walther und Frau B. Specht, durchzuführen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und allen Freunden für die Anteilnahme am Entstehungsprozess der Arbeit.

11. Lebenslauf

Name: Cindy Hönemann geb. Macholdt
Wohnort: Camburger Straße 56, 07743 Jena
Geburtsdatum und - ort: 21.03.1984 in Eisenach
Familienstand: verheiratet seit 11.07.2009, 1 Tochter
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1990 – 1994	30. staatliche Grundschule „Johannes Dögel“ Seebach
1994 – 2002	Gymnasium „Albert-Schweitzer“ Ruhla
2002	Abitur

Pflegepraktikum:

2002	zwei Monate Krankenpflegepraktikum in der Klinik für Allgemein - und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Jena
------	---

Studium:

2002 – 2011	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Friedrich - Schiller -Universität Jena, Physikum 2005, 2. Teil der Ärztlichen Prüfung 2011
-------------	---

Jena, 28.04.2011

Unterschrift

Wissenschaftliche Publikationen und Vorträge

Publikationen

Lösche W, Macholdt C, Reinhöfer M, Gummert J, Barz D, Marx G. ROTEM thromboelastometry in cardiac surgery: paradoxical relation between hyperactive pre-operative haemostasis and intra-operative bleeding. Anaesth Analg submitted

Abstracts von Vorträgen und Postern

Lösche W, Reinhöfer M, Macholdt C, Franke U, Brauer M, Barz D, Reinhart K, Marx G: Use of ROTEM thromboelastometry to monitor peri-operative haemostasis in patients with on-pump cardiac surgery. Intensivmedizin und Notfallmedizin 2006, 43(Supplement 1):I/23-I/24.

Reinhöfer M, Macholdt C, Franke U, Barz D, Marx G, Lösche W: Monitoring peri-operative haemostasis by ROTEM thromboelastometry in patients with cardiac surgery. Platelets 2007; 18: 96.

Lösche W, Reinhöfer M, Macholdt C, Brauer M, Gummert J, Barz D, Marx G. The value of ROTEM thromboelastometry to detect disturbed haemostasis and bleeding risk in on-pump cardiac surgery. J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl 1): PM 234.

Lösche W, Macholdt C, Reinhöfer M, Brauer M, Gummert J, Barz D, Reinhart K, Marx G. Evaluation of peri-operative haemostasis in cardiac surgery patients by ROTEM® thromboelastometry. Hämostaseologie 2007; 27: P086.

Lösche W, Macholdt C, Reinhöfer M, Brauer M, Gummert J, Barz D, Reinhart K, Marx G. ROTEM® thromboelastometry in on-pump cardiac surgery patients. Critical Care 2007; 11 (Suppl 2): P367.

Weitere Vorträge und Poster

Macholdt C, Reinhöfer M, Franke U, Gummert J, Barz D, Marx G, Reinhart K, Lösche W: Monitoring peri-operative haemostasis by ROTEM thromboelastometry in patients with cardiopulmonary bypass. XX1st European Platelet Meeting, Wittenberg (Germany) 12-14 October 2006.

Macholdt C, Reinhöfer M, Barz D, Gummert J, Marx G, Lösche W. Paradoxe Beziehung zwischen gesteigerter Hämostase und intra-operativem Blutverlust bei kardiochirurgischen Patienten. 14. Atherosklerose-Symposium, Erfurt, 15. – 16. 6. 2007.

Jena, 28.04.2011

Unterschrift